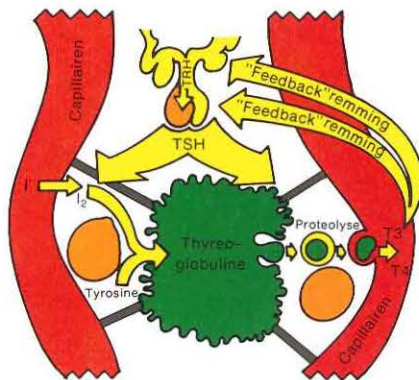


De schildklier na strumectomie

Veranderingen in serum concentraties van de biologisch actieve (T_4 en T_3) en inactieve (rT_3) schildklierhormonen in relatie tot de grootte van de schildklierrest en de schildklierreststimulatie (TSH).



DE SCHILDKLIER NA STRUMECTOMIE

Veranderingen in serum concentraties van de biologisch actieve (T_4 en T_3) en inactieve (rT_3) schildklierhormonen in relatie tot de grootte van de schildklierrest en de schildklierreststimulatie (TSH)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. J. SPERNA WEILAND
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 15 OKTOBER 1980 DES NAMIDDAGS
TE 2.00 UUR

DOOR

HERMANUS FREDERIK VEEN

geboren te Zaandam

1980

grafische verzorging:
davids decor alblaserdam

PROMOTOREN: PROF. DR. G. HENNEMANN
PROF. DR. H. VAN HOUTEN
CO-REFERENT: PROF. DR. D.L. WESTBROEK

Aan Els,
Eelco, Jeroen, Frank en Liselotte
en aan mijn ouders.

VERANTWOORDING

Het onderzoek vond plaats, deels in de Afdeling Algemene Heelkunde en deels in het laboratorium voor Endocrinologische chemie van het Academisch Ziekenhuis "Dijkzigt" te Rotterdam.

De aanzet tot het onderzoek gaf wijlen Prof. Dr. H. Muller, die mij bij de voorbesprekingen de impuls gaf dit onderwerp verder uit te diepen. Helaas heb ik voortijdig zijn steun bij dit onderzoek moeten missen.

Prof. Dr. G. Hennemann ben ik zeer erkentelijk voor zijn vele adviezen en inzichten bij het bewerken van het manuscript. Vele nachtelijke uren heb ik met hem doorgebracht, gesteund door kopjes koffie en "Mister Stuyvesant", om naast het uitwisselen van alledaagse informatie tot dit wetenschappelijk werk te komen.

Prof. Dr. H. van Houten heeft zich verdiept in deze interne materie en enkele adviezen gegeven.

Prof. Dr. D.L. Westbroek heeft mij vele malen tot wanhoop gebracht. Op zijn typische, rustige, eigen wijze wist hij mij daar doorheen te halen. Het dient gezegd te worden dat hij een grote bijdrage heeft gehad in de redactionele bewerking van dit proefschrift.

Dankzij Eric Krenning ben ik tegen Roel Docter aangelopen. Roel zal zelf nauwelijks beseffen hoe onmisbaar hij voor mij geweest is bij het verzamelen van de gegevens, de statische bewerking en de praktische adviezen bij het vervaardigen van de grafieken.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde heeft, ondanks enige organisatorische problemen in den beginne, de vele schildklierscans verzorgd. De hormoonbepalingen zijn verricht in het Endocrinologisch Laboratorium onder leiding van Corrie Boot. De praktische hulp, bij het oproepen van de patiënten en het verzorgen van de TRH-test, werd verricht door Anita Grimmink en Tanja Evers.

De na-controle was alleen mogelijk dankzij de geweldige behulpzaamheid van de assistenten, waarbij met name Minus en Pull hoog scoorden.

W.A. van Houten heeft de coupes van de schildklierpreparaten opnieuw histologisch beoordeeld en gekwantificeerd.

De figuren en tabellen zijn vervaardigd door de Tekenkamer van de Audiovisuele Dienst (hoofd: A. Gisolf, arts).

Andreas Fischer heeft me waardevolle informatie verstrekt over de regulatie van de schildklierfunctie.

Dank aan de beide vaders voor hun bijdrage tijdens de voorbereiding van dit proefschrift en terecht als paronymf aan mijn zijde zullen staan.

Het vele typewerk werd verzorgd door Liesbeth Benckhuysen, Loes Ouwehand, Sylvia Talboom, Marjan Rolloos, Ankie Bos en last but not least Elly Nijssen.

Tineke Terpstra heeft een groot deel van het manuscript gelezen en heeft getracht het beter leesbaar te maken.

Financiële steun werd verleend door het Hippocrates Studie Fonds, door de Jan Dekker en Dr. Ludgardine Bouwman Stichting en door Hoechst Pharma.

De uiteindelijke vormgeving van dit proefschrift kwam tot stand dankzij E.J.W. Davids.

INHOUD

VERANTWOORDING	7
LIJST VAN AFKORTINGEN	13

HOOFDSTUK 1

INLEIDING EN VRAAGSTELLING 15

LITERATUURSTUDIE

HOOFDSTUK 2

FYSIOLOGIE VAN DE SCHILDKLIER EN DE MEEST
VOORKOMENDE LABORATORIUM-ONDERZOEKMETHODEN
VOOR DE BEPALING VAN DE SCHILDKLIERFUNCTIE 21

2.1. Fysiologie 21

2.1.1. *Synthese, stapeling, secretie en serumtransport van de schildklierhormonen* 21

2.1.2. *Regulatie van de schildklierfunctie* 232.1.3. Metabolisme van de schildklierhormonen 262.1.4. Biologische effecten van de schildklierhormonen 28

2.2. Medicamenten die de schildklierfunctie beïnvloeden 30

2.3. Onderzoeksmethoden voor de bepaling van de schildklierfunctie 31

2.3.1. Indirecte bepalingen van de schildklierfunctie 31

2.3.2. *Bepaling van de hoeveelheid circulerend schildklierhormoon* .. 322.3.3. *Dynamische bepaling van de schildklierfunctie* 322.3.4. *Thyreoglobuline bepaling* 332.3.5. *Schildklierantilichamen bepalingen* 33

2.3.6. De schildklierscan en de echodiagnostiek 34

2.3.7. Invasieve diagnostiek 34

HOOFDSTUK 3

BESCHRIJVING VAN DE SCHILDKLIERZIEKTEN, WAARVOOR DE PATIENTEN DIE IN DIT ONDERZOEK ZIJN BETROKKEN, WERDEN GEOPEREERD	35
3.1. Historisch overzicht	35
3.2. Hyperthyreoïdie	36
3.2.1. <i>Het toxisch diffuse struma (ziekte van Graves)</i>	36
3.2.1.1. <i>Voorkomen</i>	37
3.2.1.2. <i>Klinisch beeld</i>	37
3.2.1.3. <i>Histologie</i>	40
3.2.1.4. <i>Pathogenese</i>	40
3.2.2. <i>Het toxisch multinodulaire struma</i>	41
3.2.2.1. <i>Voorkomen</i>	41
3.2.2.2. <i>Klinisch beeld</i>	41
3.2.2.3. <i>Histologie</i>	42
3.2.2.4. <i>Pathogenese</i>	42
3.3. Euthyreïdie	42
3.3.1. <i>Het euthyreotisch multinodulaire struma</i>	42
3.3.1.1. <i>Voorkomen</i>	42
3.3.1.2. <i>Klinisch beeld</i>	42
3.3.1.3. <i>Histologie</i>	43
3.3.1.4. <i>Pathogenese</i>	43

HOOFDSTUK 4

CHIRURGISCHE ASPECTEN VAN DE STRUMECTOMIE	47
4.1. Chirurgische anatomie	47
4.1.1. <i>Vaatvoorziening</i>	47
4.1.2. <i>Lymphedrainage</i>	48
4.1.3. <i>Omliggende belangrijke structuren</i>	48
4.2. Operatietechniek	49
4.2.1. <i>Inleiding</i>	49
4.2.2. <i>Subtotale lobectomie</i>	49

4.3. Indicaties voor chirurgische therapie	50
4.3.1. <i>Hyperthyreoïdie</i>	51
4.3.1.1. <i>Ziekte van Graves</i>	51
4.3.1.2. <i>Het toxisch multinodulaire struma</i>	51
4.3.2. <i>Euthyreoidie</i>	52
4.3.2.1. <i>Het euthyreotisch multinodulaire struma</i>	52

EIGEN ONDERZOEK

HOOFDSTUK 5

BESPREKING VAN DE UITVOERING VAN DE IN DIT ONDERZOEK GEBRUIKTE LABORATORIUM BEPALINGEN	55
5.1. Algemene bepalingen	55
5.2. Biochemisch schildklierfunctie onderzoek	55
5.2.1. <i>Thyroxine (T_4)</i>	55
5.2.2. <i>3, 3', 5 tri-jodothyronine (T_3)</i>	55
5.2.3. <i>3, 3', 5' tri-jodothyronine (rT_3, reverse T_3)</i>	56
5.2.4. <i>T_3-harsopname</i>	56
5.2.5. <i>FT_4I, FT_3I en FrT_3I</i>	56
5.2.6. <i>TSH</i>	56
5.3. Immunologisch schildklieronderzoek	57
5.3.1. <i>Schildklierantilichamen tegen thyreoglobuline en cytoplasma</i> ..	57
5.4. Nucleair geneeskundig schildklieronderzoek	57
5.5. Histologisch onderzoek van het schildklierweefsel	57

HOOFDSTUK 6

BESPREKING VAN DE ONDERZOCHE PATIENTEN EN HET ONDERZOEKSCHEMA	59
6.1. De onderzochte patiënten	59
6.2. Uitvoering van het onderzoek	61
6.2.1. <i>Het pre-operatief onderzoekschema</i>	61
6.2.2. <i>De per-operatieve werkwijze</i>	61
6.2.3. <i>Het post-operatief onderzoekschema</i>	62

HOOFDSTUK 7

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK IN DE <i>VROEGE FASE</i> (0-8e dag) NA STRUMECTOMIE	65
---	----

7.1. Veranderingen van de gemiddelde schildklierhormoon indices en de basale TSH in de <i>vroege fase</i> na strumectomie	65
7.1.1. <i>De controlegroep</i>	65
7.1.2. <i>Ziekte van Graves</i>	67
7.1.3. <i>Het toxisch multinodulaire struma</i>	67
7.1.4. <i>Het euthyreotisch multinodulaire struma</i>	70
7.1.5. <i>Samenvatting en bespreking</i>	70

HOOFDSTUK 8

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK IN DE <i>LATE FASE</i> (8e-370e dag) NA STRUMECTOMIE	75
--	----

8.1. Veranderingen van de gemiddelde schildklierhormoon indices en basale TSH in de <i>late fase</i> na strumectomie	75
8.1.1. <i>Ziekte van Graves</i>	75
8.1.2. <i>Het toxisch multinodulaire struma</i>	77
8.1.3. <i>Het euthyreotisch multinodulaire struma</i>	77
8.1.4. <i>Samenvatting en bespreking</i>	80
8.2. De veranderingen in de gemiddelde FT₄-index en in de gemiddelde basale TSH-waarden in relatie tot het oppervlak van de schildklierrest in de <i>late fase</i> na strumectomie	83
8.2.1. <i>Het oppervlak van de schildklier vóór de operatie en het pre-operatief schildkliergewicht van de patiënten met een schildklierziekte</i>	84
8.2.2. <i>De oppervlakte van de schildklierrest, de gemiddelde FT₄-index en de gemiddelde basale TSH van de 3 patiëntengroepen met een schildklierziekte</i>	85
8.2.2.1. <i>Samenvatting en bespreking</i>	88

HOOFDSTUK 9

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK EEN JAAR NA STRUMECTOMIE	91
--	----

9.1. Grootte van de schildklierrest en de schildklierfunctie	91
9.1.1. <i>Ziekte van Graves</i>	91
9.1.2. <i>Het toxisch multinodulaire struma</i>	93
9.1.3. <i>Het euthyreotisch multinodulaire struma</i>	94
9.1.4. <i>Samenvatting en bespreking</i>	96
9.2. Schildklierantilichamen, histologie en schildklierrestfunctie van patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves	100
9.2.1. <i>Samenvatting en bespreking</i>	101

HOOFDSTUK 10

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK WAT BETREFT DE CHIRURGISCHE COMPLICATIES VAN DE OPERATIEVE BEHANDELING	105
10.1. Het nervus recurrens letsel, de post-operatieve hypocalcaemie en subjectieve stemveranderingen	105
10.1.1. <i>Nervus recurrens letsel</i>	105
10.1.2. <i>Post-operatieve hypocalcaemie</i>	106
10.1.3. <i>Stemveranderingen</i>	106
10.1.4. <i>Samenvatting en bespreking</i>	107
SAMENVATTING EN CONCLUSIES	111
SUMMARY	117
LITERATUURLIJST	119
CURRICULUM VITAE	130

LIJST VAN AFKORTINGEN

ACTH	adreno-cortico-trope-hormoon
ATP	adenosine-tri-fosfaat
cAMP	cyclisch-adenosine 3' 5' mono-fosfaat
CRH	"corticotropin-releasing-hormone"
o-TSH	basale TSH-concentratie in het serum
Δ -TSH	de maximale toename van de serumconcentratie van het TSH boven de basale spiegel na TRH stimulatie
DIT	di-jodo-tyrosine
FT ₄ I	"free" thyroxine index
FT ₃ I	"free" tri-jodo-thyronine index
FrT ₃ I	"free" 3, 3', 5' tri-jodo-thyronine index
¹³¹ I	het isotoop jodium-131
MIT	mono-jodo-tyrosine
p.o.	post-operatief
rT ₃	3, 3', 5' tri-jodo-thyronine, reverse T ₃
SD	standaard deviatie
SEM	"standard error of the mean"
SG	soortelijk gewicht
T ₂	3, 3', di-jodo-thyronine
T ₃	3, 3', 5 tri-jodo-thyronine
T ₄	3, 3', 5, 5' tetra-jodo-thyronine, thyroxine
TBA	"thyroid-binding-antibodies"
TBG	thyroxine-bindend-globuline
TBII	"thyrotropin-binding-inhibiting-immunoglobulins"
TBPA	thyroxine-bindend-pre-albumine
^{99m} Tc	het isotoop technetium-99m in de vorm van het pertechnetaat ion
TRH	"thyrotropin-releasing-hormone"
TSab	"thyroid stimulating antibodies"
TSH	"thyroid-stimulating-hormone"
TSI	"thyroid-stimulating-immunoglobulins"

HOOFDSTUK 1

*The soul enters by the throat.
Old Turcoman saying.*

INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Over de behandeling van schildklierziekten is het laatste woord nog niet gesproken. Eén van de voornaamste redenen hiervoor is, dat er nog niet voldoende bekend is over de pathofysiologie van schildklierziekten.

In dit onderzoek is de chirurgische behandeling van drie schildklieraandoeningen, te weten: de *ziekte van Graves*, het *toxisch multinodulaire struma* en het *euthyreotisch multinodulaire struma*, bestudeerd. Aan de hand van een aantal vragen wordt in dit onderzoek hier uitvoerig op ingegaan.

De concentratie van vrije schildklierhormonen in het bloed wordt éénsdeels bepaald door de schildklierfunctie en anderdeels door het perifere metabolisme van de schildklierhormonen.

Factoren, zoals onder andere leeftijd, ziekte, stress, kunnen mogelijk de schildklierfunctie, maar vooral het metabolisme van de schildklierhormonen beïnvloeden.

Het T_4 (thyroxine of 3, 3', 5, 5', tetra-jodothyronine) wordt in de schildklier geproduceerd en dient onder meer als pro-hormoon voor T_3 (3, 3', 5 tri-jodothyronine), wat biologisch het meest actieve schildklierhormoon is (hoofdstuk 2.1.1.). Van de dagelijkse hoeveelheid T_3 , die in het lichaam wordt geproduceerd, komt het grootste gedeelte uit de perifere omzetting (in de lichaamswefsels buiten de schildklier) van T_4 in T_3 en slechts een klein gedeelte uit de schildklier zelf (hoofdstuk 2.1.3.). Onder bepaalde omstandigheden, zoals bijvoorbeeld bij acute en chronische ziekten en bij vermagering (Schimmel en Utiger 1977), wordt minder T_4 in de perifere weefsels omgezet in T_3 . Hierbij stijgt echter de concentratie van het biologisch inactieve 3, 3', 5', tri-jodothyronine (reverse T_3 , rT_3) sterk. (Chopra e.a. 1975, Kaplan e.a. 1977, Visser 1978).

Vele auteurs hebben de invloed van *narcose* en *operatie* (Burr e.a. 1975, Brandt e.a. 1976, Engler e.a. 1978, Hagenfeldt e.a. 1979, Kehlet e.a. 1979, Prescott e.a. 1979) op de concentratie van de schildklierhormonen in het serum, in de eerste weken na een chirurgische ingreep, beschreven. Het betrof hier patiënten die *niet* aan de schildklier waren geopereerd.

In het algemeen kunnen chirurgische ingrepen aanleiding geven tot metabole veranderingen zoals onder andere een verhoogde zuurstofconsumptie of een negatieve stikstof-balans. De verminderde T_3 -productie, die op bleek te treden als gevolg van de chirurgische ingreep, kan een gunstig effect hebben op onder andere het energieverbruik en het eiwitverlies. Een eiwitsparend effect door serum T_3 -daling tijdens vermagering is recent gerapporteerd (Gardner e.a. 1979).

Het is niet bekend hoe de concentraties van de schildklierhormonen veranderen in de *vroege fase* na strumectomie (gedefinieerd als de periode van de 0e tot de 8e dag p.o.) bij patiënten met de ziekte van Graves, met een toxisch multinodulair struma en met een euthyreotisch multinodulair struma.

In welke mate er veranderingen optreden in de concentraties van de schildklierhormonen in de *vroege fase* en in hoeverre deze veranderingen moeten worden gezien als een effect van de strumectomie en/of als een effect van de "stress" (dat wil zeggen narcose, operatie, vasten) was de *eerste* vraag in dit onderzoek.

Om deze vraag te kunnen beantwoorden was het noodzakelijk de veranderingen in de concentratie van de schildklierhormonen in de vroege post-operatieve fase na strumectomie na te gaan en te vergelijken met de concentraties die gevonden worden bij patiënten die niet aan de schildklier waren geopereerd, maar die een vergelijkbaar operatietrauma hadden ondergaan.

Over de veranderingen van de concentratie van schildklierhormonen in de *late fase* na strumectomie (gedefinieerd als de periode van de 8e tot 370e dag p.o.) is zowel retrospectief onderzoek (Hedley e.a. 1970, Griffiths e.a. 1974, Van Welsum 1974, Evered e.a. 1975, Blichert-Toft e.a. 1977, Michie 1978), als prospectief onderzoek verricht en wel bij patiënten die een strumectomie ondergingen in verband met de ziekte van Graves, een toxisch multinodulair struma of een euthyreotisch multinodulair struma (Toft e.a. 1976, Brownlie e.a. 1977, Gillquist e.a. 1977, Lundström e.a. 1977, Lundström e.a. 1978, Blichert-Toft e.a. 1979). In deze onderzoeken werd meestal 3, 6 en 12 maanden na de strumectomie de concentratie van de schildklierhormonen T_4 en T_3 bepaald en gerelateerd aan de TSH-waarden op dat tijdstip, al of niet na TRH-stimulatie. De concentratie veranderingen van de schildklierhormonen werden niet onderling aan elkaar gerelateerd.

Het doel van deze bovengenoemde onderzoeken was een indruk te krijgen over de functie van de schildklierrest na strumectomie in een bepaald tijdsverloop. Het accent van al deze onderzoeken lag voornamelijk op het ontstaan van een primaire hypothyreoïdie. Uit de literatuur is niets bekend over de veranderingen in de concentratie van het biologisch niet-actieve schildklierhormoon rT_3 (3, 3', 5', tri-jodothyronine, reverse T_3) in combinatie met T_4 en T_3 , in deze *late fase* na strumectomie.

De tweede vraag in dit onderzoek luidde dan ook: treden er veranderingen op in de concentratie van het biologisch niet-actieve schildklierhormoon rT_3 in deze *late fase*

na strumectomie en hoe zijn deze eventuele veranderingen in concentratie gerelateerd aan de veranderingen in concentratie van de biologisch actieve schildklierhormonen T_4 en T_3 ?

Dit betekent dus dat nagegaan moest worden of de eventuele veranderingen in de concentratie van de schildklierhormonen in deze late post-operatieve fase worden veroorzaakt door conversie (dat wil zeggen perifere omzetting van T_4 in T_3 en rT_3) en/of door adaptatie van de schildklierrest.

Voor de behandeling van benigne schildklierziekten als bij de *ziekte van Graves*, het *toxisch multinodulaire struma* en het *euthyreotisch multinodulaire struma* bestaan er in principe drie mogelijkheden. Deze zijn:

1. een medicamenteuze behandeling.
2. een behandeling met radioactief jodium.
3. een chirurgische behandeling.

In deze verschillende mogelijkheden neemt de chirurgische behandeling een belangrijke plaats in. De anaesthesiologische complicaties zijn te verwaarlozen en de operatieve complicaties zijn, waarschijnlijk door verbeterde technieken, gering geworden (Heimann 1978, Michie e.a. 1978, Veen en Van Vroonhoven 1979).

Als bezwaar tegen een strumectomie geldt echter dat er een vergrote kans is op het ontstaan van een hypothyreoïdie. Het optreden van hypothyreoïdie na strumectomie bij patiënten met een hyperthyreoïdie wordt in de literatuur zeer verschillend opgegeven. Deze varieert van 6% tot 40% van de gevallen (Hedley e.a. 1970, Van Welssem 1974, Thodleifsson 1975, Blichert-Toft e.a. 1977).

Een verklaring voor deze grote variatie wordt gedeeltelijk gevonden in de verschillen in opzet en uitwerking van de onderzoeken. Zo is vrijwel in alle onderzoeken de lengte van de periode, verlopen tussen de operatie en het vaststellen van de post-operatieve schildklierfunctie, verschillend en varieert van enkele maanden tot vele jaren. Meerdere auteurs (Nofal e.a. 1966, Bronsky e.a. 1968) hebben eerder al aangetoond dat het percentage patiënten met een hypothyreoïdie stijgt, naarmate de observatie periode na de operatie toeneemt.

Daarnaast zijn er duidelijke aanwijzingen dat een aantal factoren die, of samenhangen met de uitgevoerde operatie of met het oorspronkelijke ziektebeeld, bepalend lijken te zijn voor het ontstaan van hypothyreoïdie, zoals:

- de grootte van de achtergebleven schildklierrest (Michie e.a. 1972).
- de aan- of afwezigheid van antilichamen tegen schildklierweefsel (Irvine en Stewart 1967, Van Welsum 1974).
- de aanwezigheid van lymfocyttaire infiltraties in het schildklierweefsel (Hargreaves en Garner 1968, Van Welsum 1974).

Uit het werk van Thodleifsson (1975) blijkt dat geografische verschillen, met name wat betreft de jodium-inname, ook een rol kunnen spelen bij het ontstaan van hypothyreoïdie na strumectomie.

Tenslotte kan gesteld worden dat de diagnostiek ten aanzien van een geringe abnormale schildklierfunctie onvoldoende is. Als namelijk *alleen* klinische criteria

worden gebruikt, zal de diagnose hypothyreoïdie minder vaak gesteld worden (Lundström e.a. 1978).

Daartegenover staat dat bij *uitsluitend* hanteren van biochemische criteria, als de basale TSH (thyroid-stimulating-hormone) en de gestimuleerde TSH-secretie, na TRH (thyroid-releasing-hormone) toediening, veel frequenter de diagnose hypothyreoïdie gesteld kan worden (Evered e.a. 1973, Gernsmeijer 1976, Toft e.a. 1976). Als deze parameters, bij een klinische euthyreotische, iets afwijken van de normaal waarde, staat de biologische betekenis hiervan echter niet vast (Hennemann e.a. 1975).

Gezien de bovengenoemde bezwaren is de beste methode om de schildklierfunctie, voor wat betreft een eventuele primaire hypothyreoïdie, op één bepaald tijdstip te beoordelen, de bepaling van de FT₄I (free thyroxine index) tezamen met de basale TSH en de gestimuleerde TSH-secretie na TRH-toediening.

Als de TSH-waarden echter weinig afwijken van de normaal waarden, terwijl de FT₄I normaal is en de patiënten klinisch euthyreotisch zijn, kan op deze wijze een groep patiënten worden geïdentificeerd, die mogelijk een verhoogde kans hebben op een in de toekomst optredende primaire hypothyreoïdie die behandeld moet worden.

Er zijn aanwijzingen dat de grootte van de rest van de schildklier, direct na strumectomie, bepalend is voor de late functie van deze schildklierrest (Michie e.a. 1972, Young en McLeod 1972, Griffiths e.a. 1974, Gillquist e.a. 1977). In hoeverre dit mede samenhangt met een regeneratie van de schildklierrest of met de oorspronkelijke ziekte is niet goed duidelijk.

Reden waarom als *derde vraag* naar voren kwam: Wordt de functionele capaciteit van de schildklierrest in het post-operatieve beloop bepaald door de grootte van de schildklierrest, achtergelaten na strumectomie en/of bepaald door de regeneratie van de schildklierrest? Tevens stelden wij ons de vraag in hoeverre bij patiënten met de ziekte van Graves, de aan- of afwezigheid van circulerende antilichamen tegen schildklierweefsel en enkele histologische kenmerken van immuniteit in het schildklierresectie preparaat, bepalend waren voor de functie van de schildklierrest, 12 maanden na strumectomie.

Dit laatste onderzoek werd niet verricht bij de patiënten met een toxisch multinodulair struma of een euthyreotisch multinodulair struma. Van Welsum (1974) heeft namelijk aangetoond dat er zowel voor het toxisch- als euthyreotisch multinodulair struma, geen relatie bestaat tussen enerzijds de schildklierrestfunctie na strumectomie en anderzijds de schildklierantilichamen en de aanwezige histologische kenmerken van immuniteit.

Eveneens vroegen we ons af hoe de functie van de schildklierrest was bij alle behandelde patiënten, 12 maanden na strumectomie.

Chirurgische complicaties bij behandeling van benigne schildklierziekten komen weinig voor (Edis 1979). Naast complicaties als nabloeding en stoornis in de wondgenezing zijn de twee meest geduchte specifieke complicaties: het nervus recurrens

letsel en de permanente hypocalcaemie als gevolg van een hypoparathyreoïdie. Om deze complicaties zoveel mogelijk te voorkomen is het beleid op de afdeling Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt dat, bij de patiënten die geopereerd worden in verband met een schildklierziekte, de nervi recurrentes en de glandulae parathyreoïdeae worden geïdentificeerd, alvorens over wordt gegaan tot een strumectomie. Dit beleid is nog niet algemeen geaccepteerd.

Ook kunnen stemveranderingen optreden na een strumectomie, zonder dat de nervus recurrens is gelaedeerd. Het klieven van de korte halsspieren en/of een letsel van de nervus laryngeus superior is hiervoor verantwoordelijk (Sedgwick 1974).

Bovenstaande bespreking leidde tot de *vierde vraag* in dit onderzoek: Hoe is de frequentie van het vóórkomen van een nervus recurrens letsel en van een post-operatieve hypocalcaemie? De frequentie van vóórkomen van deze complicaties zullen vergeleken worden met die, welke in de literatuur worden gegeven.

Tevens stelden we ons de vraag hoe frequent er stemveranderingen optreden, zonder dat er sprake is van een nervus recurrens letsel.

Resumerend kan gesteld worden dat de vraagstelling in dit onderzoek uitéén valt in 4 min of meer gescheiden vragen:

- 1e. In welke mate treden er veranderingen op in de serum concentraties van de schildklierhormonen (T_4 , T_3 en rT_3) in de *vroege fase* na strumectomie en in hoeverre moeten deze veranderingen gezien worden als een effect van de "stress" (narcose, operatie, vasten)?
- 2e. a. Treden er veranderingen op in de serum concentratie van het biologisch niet-actieve schildklierhormoon rT_3 in de *late fase* en hoe zijn deze eventuele veranderingen gerelateerd aan de veranderingen in serum concentratie van de biologisch actieve schildklierhormonen (T_4 en T_3)?
b. Indien veranderingen optreden in de serum concentratie van de schildklierhormonen dient nagegaan te worden of dit wordt veroorzaakt door conversie en/of door adaptatie van de schildklierrest.
- 3e. a. Wordt de functionele capaciteit van de schildklierrest in het post-operatieve beloop bepaald door de grootte van de schildklierrest, achtergelaten na strumectomie en/of bepaald door de regeneratie van de schildklierrest?
b. In hoeverre zijn bij patiënten met de ziekte van Graves, de aan- of afwezigheid van circulerende antilichamen tegen schildklierweefsel en enkele histologische kenmerken van immuniteit in het schildklier-resectie preparaat bepalend voor de functie van de schildklierrest, 12 maanden na strumectomie?
c. Tevens werd voor alle chirurgisch behandelde patiënten nagegaan hoe de functie van de schildklierrest was bij alle behandelde patiënten, 12 maanden na strumectomie.
- 4e. a. Hoe frequent komt er bij de door ons gevolgde chirurgische techniek een *ner-*

- vus recurrens* letsel voor, en hoe vaak een *post-operatieve hypocalcaemie*?
- b. Hoe frequent treden er stemveranderingen op zonder dat er sprake is van een *nervus recurrens* letsel en heeft dit enige consequenties voor de praktijk?

LITERATUURSTUDIE

HOOFDSTUK 2

FYSIOLOGIE VAN DE SCHILDKLIER EN DE MEEST VOORKOMENDE LABORATORIUM-ONDERZOEKMETHODEN VOOR DE BEPALING VAN DE SCHILDKLIERFUNCTIE

In dit hoofdstuk zal niet tot in detail de fysiologie van de schildklier en de functietesten besproken worden. Een globaal overzicht over de schildklierfysiologie behoort elke chirurg echter wel te hebben, om tot een beter begrip en tot een betere interpretatie van de functieproeven te komen.

2.1. Fysiologie

2.1.1. Synthese, stapeling, secretie en serumtransport van de schildklierhormonen

In het algemeen kan gezegd worden dat de functie van de schildklier bestaat uit het voldoende *synthetiseren*, *stapelen* en *secerner* van schildklierhormonen, opdat er een juiste regulatie in het lichaam is van het metabolisme dat van de schildklierhormonen afhankelijk is.

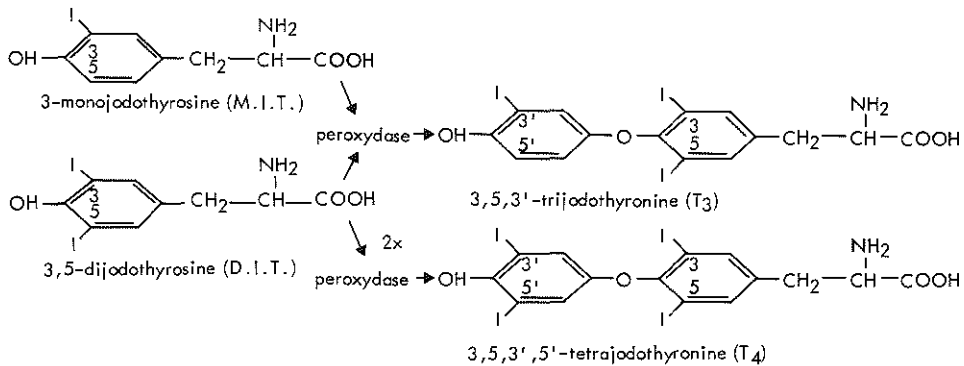
Naast T_4 produceert de schildklier slechts 20% van de dagelijkse benodigde hoeveelheid T_3 . De grootste hoeveelheid T_3 ontstaat uit conversie van T_4 in T_3 in de perifere weefsels (Schimmel en Utiger 1977, Chopra e.a. 1979).

Tevens wordt in de parafolliculaire of C-cellen van de schildklier het hormoon calcitonine geproduceerd, dat een rol speelt in de calciumhuishouding (Foster e.a. 1966).

De productie van thyroxine (T_4) is voornamelijk afhankelijk van een adequaat aanbod van jodium. Jodium wordt met voedsel en drinkwater opgenomen en komt via de tractus digestivus in de bloedbaan terecht. Vanuit het bloed wordt het als jodide in de follikelcel van de schildklier opgenomen en geconcentreerd door het zogenaamde "jodide trapping" mechanisme (jodiumpomp) (Bastomsky 1974).

Het anorganisch jodium wordt geoxydeerd met behulp van een peroxydase, waarna het gebonden wordt aan de aminozuurrest thyrosine. Dit aminozuur bevindt zich in quantitatief belangrijke mate in het colloïd van de follikelcel, als onderdeel van een groot eiwit molecuul: het thyreoglobuline. Door binding van één jodide atoom ontstaat 3 monoiodothyrosine (MIT), terwijl door binding van twee jodide atomen het 3,5 di-jodothyrosine (DIT) wordt verkregen. Koppeling van deze jodothyrosinen resulteert in de formatie van tetra- en tri-jodothyronine (resp. T_4 en T_3). Deze

zogenaamde koppelingsreactie wordt eveneens door peroxydase gekatalyseerd (fig. 2.1.1.).



Figuur 2.1.1. Koppelingsreacties van de jodothyrosinen

Beide op de boven beschreven wijze gevormde hormonen zijn dus gebonden aan het thyreoglobuline en worden opgeslagen in het colloïd van de follikelcel.

Thyreoglobuline partikels worden in de follikelcel opgenomen (pinocytose) en T₄ en T₃ worden vrijgemaakt door proteolytische splitsing van het thyreoglobuline molecuul. Tegelijkertijd komt hiermee resterend MIT en DIT vrij, waarvan door een dejodase het jodide wordt afgesplitst, wat weer gebruikt kan worden voor de hormoon synthese. Dit dejoderingsenzym kan T₄ en T₃ niet aantasten en deze jodothyroninen worden onaangetast afgevoerd naar de bloedbaan.

Als de schildklierhormonen in de circulatie zijn opgenomen worden ze gebonden aan plasma eiwitten.

De drie belangrijkste transporteiwitten zijn:

- het thyroxine bindend globuline (TBG)
- het thyroxine bindend pre-albumine (TBPA)
- het albumine

Door middel van electrophorese is aangetoond dat ongeveer 75% van het thyroxine gebonden is aan het TBG en 25%, in ongeveer gelijke verhouding, gebonden wordt aan TBPA en albumine (Davis e.a. 1972, Dolman e.a. 1974). TBG bindt ± 70% van het circulerend T₃, de rest wordt voornamelijk gebonden aan het albumine. Het TBPA bindt slechts minimale hoeveelheden T₃.

T₄ heeft een ongeveer 10 maal hogere affiniteit dan T₃ voor TBG.

Slechts zeer kleine hoeveelheden van de beide schildklierhormonen komen *ongebonden* in de circulatie voor. Circa 0,03% van het zich in de circulatie bevindende T₄ is niet aan eiwit gebonden. De vrije fractie van het T₃ is ongeveer 10 maal zo groot. Dit vrije T₄ en T₃ is in staat de lichaamscellen binnen te dringen en aldaar biologische effecten uit te oefenen.

Op cellulair niveau is de werking van T_4 en T_3 waarschijnlijk identiek. Er zijn echter aanwijzingen dat een groot deel van het T_4 in de cel omgezet wordt in T_3 alvorens metabool actief te worden. Sommige auteurs veronderstellen dat T_4 voornamelijk een "prohormoon" van T_3 zou zijn (Ingbar en Braverman 1975, Cavaliere en Rapoport 1977, Schimmel en Utiger 1977, Visser 1978, Chopra e.a. 1979).

De laatste jaren zijn er steeds meer factoren bekend geworden die de hoeveelheid of de bindingscapaciteit van schildklierhormoon-bindende-eiwitten beïnvloeden. Deze factoren kunnen aanleiding geven tot een verhoogde of verlaagde serum-concentratie van de schildklierhormonen. Hierdoor kan een onjuiste interpretatie van de schildklierfunctie ontstaan. Hoewel de normale serumconcentratie van TBG slechts 2-5 $\mu\text{gr}/100\text{ ml}$ bedraagt (Levy e.a. 1971) is dit eiwit als transporteiwit het belangrijkste, omdat hierdoor de grootste hoeveelheid T_4 en T_3 wordt gebonden. Een verhoogde T_4 -spiegel in het bloed hoeft niet alleen veroorzaakt te worden door een verhoogde schildklierhormoonproductie, maar kan ook ontstaan door een verhoogde TBG-capaciteit. Een verhoogde TBG-capaciteit treft men aan tijdens de graviditeit en tijdens het gebruik van oestrogenen bevattende medicamenten (Hotelling en Sherwood 1971).

Verlaagde T_4 -spiegels komen voor bij een verminderde hormoonproductie door de schildklier, maar ook bij een verlaagde TBG-capaciteit. Een verlaagde TBG-capaciteit kan onder andere veroorzaakt worden door een nephrotisch syndroom (Wagner e.a. 1975), ernstige leverfunctiestoornissen (Hodgson en Wahner 1972) en door het gebruik van androgene steroïden (Bürki e.a. 1976).

Ook ziet men verlaagde T_4 - en T_3 -concentraties door competitie tussen deze jodothyroninen en stoffen als diphenylhydantoïne (Hüfner en Hesch 1973) en salicylaten (Tsukui 1974) op de bindingsplaatsen voor T_4 en T_3 aan het TBG. Aangezien T_4 en T_3 op dezelfde plaatsen aan het TBG gebonden worden kunnen ze theoretisch ook elkaars serumconcentratie beïnvloeden.

Infecties, maligne processen en ondervoeding beïnvloeden eveneens de concentratie van schildklierhormoon-bindende-eiwitten (Chopra en Smith 1975, Olusi e.a. 1976). (Hierbij kan echter ook de T_3 -concentratie verlaagd zijn door een verminderde perifere omzetting van T_4 in T_3). (hoofdstuk 2.1.3.).

Verder zijn er aangeboren erfelijke afwijkingen in de TBG-concentratie bekend, die aanleiding kunnen geven tot een verhoogde of verlaagde T_4 -concentratie in het bloed (Dolman e.a. 1974).

Ondanks deze TBG veranderingen blijft de hoeveelheid *ongebonden* schildklierhormoon in het serum meestal binnen normale grenzen.

2.1.2. Regulatie van de schildklierfunctie

De regulatie van de schildklierfunctie is in de *eerste plaats* afhankelijk van het hypothalamo-hypofysaire systeem.

In de thyreotrope cellen van de hypofysevoorkwab wordt thyreoïd-stimulerend-hormoon (TSH), een glycoproteïne, gesynthetiseerd. Het is een polypeptide met een

molecuul gewicht van 28.000 (Pierce 1971), bestaande uit een alfa en bèta keten (Sairam en Li Chou 1977). TSH hecht zich aan de schildklier door binding aan een specifieke receptor op de celmembraan van de follikelcel. Hierdoor wordt het membraan gebonden adenylyl-cyclase enzymstelsel geactiveerd, waardoor het ATP (adenosine-tri-fosfaat) wordt omgezet tot het cAMP (cyclisch-adenosine 3', 5' mono-fosfaat). Een toename van het cAMP leidt tot stimulering van de TSH afhankelijke processen (Pastan en Levey 1972).

Het TSH stimuleert onder andere:

- de jodide opname in de folliculaire cel ("trapping mechanism")
- de vorming van het MIT, DIT, T₄ en T₃ (organificatie en koppelingsmechanisme)
- de proteolyse van het thyreoglobuline
- de secretie van de schildklierhormonen
- de groei en vermenigvuldiging van follikelcellen

De regulatie van de TSH-afgifte uit de thyreotrope cel staat onder invloed van de schildklierhormoonspiegels en van het TRH (TSH "releasing hormone").

TRH, ook wel thyreoliberine genoemd, is een tripeptide bestaande uit: glutaminezuur, histidine en proline (Reichlin e.a. 1972). Het TRH is een hormoon dat in de hypothalamus wordt gesynthetiseerd en vervolgens in het primaire capillairnet in het bovenste deel van de hypofysesteel wordt gesecerneerd. Via de portale vaten van de hypofysesteel komt het TRH in de hypofysevoorkwab, waar het zich bindt aan de TRH-receptor op de celmembraan van de thyreotrope cel. Hierdoor wordt de thyreotrope cel gestimuleerd tot TSH-afgifte (Wilber en Seibel 1972, Schally e.a. 1973).

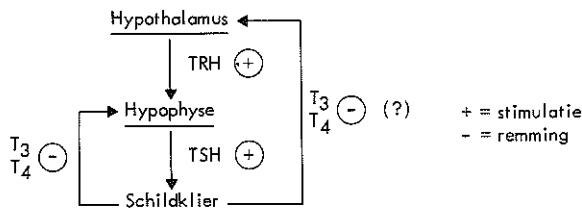
Het effect van TRH op de afgifte van TSH wordt geremd door een te veel aan schildklierhormonen (Vale e.a. 1967, Lewis e.a. 1977).

Hoe de TRH-afgifte uit de hypothalamus wordt gereguleerd is nog niet opgehelderd. De neurotransmitter noradrenaline stimuleert de TRH-afgifte uit de hypothalamus (Krulich 1979).

De invloed van de schildklierhormonen op de TRH-afgifte is nog omstreken. Afhankelijk van de proefopstelling wordt gepostuleerd dat de TRH-secretie wordt geremd (Chambers en Sobel 1971, Belchetz e.a. 1978), gelijk blijft (Kardon e.a. 1977) of wordt gestimuleerd (Jackson e.a. 1974, Reichlin 1975) onder invloed van de schildklierhormonen.

Behalve het TRH en de schildklierhormonen reguleert het dopamine, mogelijk op het niveau van de thyreotrope cel, ook de TSH-afgifte. Dierexperimenteel werd een remmend effect van dopamine gevonden (Scanlon e.a. 1979). Somatostatine (Hall e.a. 1973, Faure e.a. 1977), dopamine (Besses e.a. 1975, Burrow e.a. 1977), groeihormoon (Root e.a. 1973) en farmacologische doseringen corticosteroiden (Sowers e.a. 1977) remmen de door TRH gestimuleerde TSH-afgifte uit de thyreotrope cel. Oestrogenen (De Léan en Labrie 1977) en mogelijk sommige prostaglandines (Brown en Hedge 1974) stimuleren deze afgifte. De betekenis van genoemde stoffen voor de fysiologische regulatie van TSH is nog niet duidelijk.

In belangrijke mate wordt de secretie van TSH bepaald door het "netto-effect" van de inhibitie door schildklierhormonen en de stimulatie door TRH (fig. 2.1.2.).



Figuur 2.1.2. Terugkoppelingsmechanisme van T₄ en T₃ op de hypothalamus-hypofyse-as.

In de *tweede* plaats is er een autoregulatie-mechanisme van de schildklier om de jodium voorraad in de schildklier zo constant mogelijk te houden en er voor te zorgen dat bij wisselend aanbod van jodide de schildklierhormoonproductie zo min mogelijk wordt beïnvloed. Deze regulatiemechanismen voltrekken zich onafhankelijk van TSH-stimulatie, zoals is aangetoond bij dieren zonder een hypofyse (Ingbar 1972).

Bij *acute* toediening van jodide in hoge doseringen wordt de organificatie van het jodide en de koppeling van MIT/DIT tot T₄ en T₃ geremd (Wolff-Chaikoff effect). Door dit effect wordt de schildklier beschermd tegen het synthetiseren van een overmaat aan schildklierhormoon. Ook remt een acute overdosering van jodide de proteolyse en daardoor de secretie van schildklierhormonen uit de schildklier, zoals duidelijk kan worden aangetoond in het dierexperiment en bij patiënten met een hyperthyreoidie. Na toediening van jodide aan deze patiënten dalen de schildklierhormoonspiegels in het plasma vrij snel. Deze daling is echter tijdelijk. Bij een *chronische* toediening van geringe of matige hoeveelheden jodide neemt de opname en organificatie tijdelijk toe. De koppelingsreactie en dus de vorming van de jodothyronines wordt onder deze omstandigheden minder efficiënt en vormt dus de beperkende factor waardoor de schildklierhormoon synthese niet toeneemt. De schildklierhormoonsecretie is niet geremd. Hierdoor neemt het jodothyrosine gehalte in de schildklier toe. Door de jodering van het jodothyrosine en een toegenomen jodium"lek" in de schildklier wordt de overmaat van jodium uit de schildklier verwijderd (Ingbar 1972, 1978). In het verloop van enige dagen wordt door een nog niet opgehelderd mechanisme de jodiumpomp afgeremd, zodat, ondanks een hoog jodide aanbod, de hoeveelheid jodide die in de schildklier cel wordt opgenomen genormaliseerd wordt.

Bij een *chronische jodiumdeficiëntie* neemt de jodideopname toe, ook bij dieren

zonder een hypophyse, zodat dit een intrinsiek mechanisme van de schildklier is (Riesco e.a. 1977). De verhoogde efficiëntie van de overige processen (organificatie, koppeling, proteolyse en afgifte) wordt mede beïnvloed door TSH-stimulatie.

Bij mensen met jodiumdeficiëntie vindt men een preferentiële T_3 -synthese en secretie ten opzichte van T_4 . Dit is waarschijnlijk een autoregulatie-mechanisme. TSH is evenwel een "permissive" factor voor deze preferentiële T_3 -synthese en secretie (Ingbar 1972).

Ten derde zijn er aanwijzingen dat sympatische stimulatie de T_4 - en T_3 -secretie uit de schildklier kan bevorderen (Melander 1978). Blokkade met propranolol heeft echter geen duidelijke invloed op de secretie, wel op de perifere conversie van T_4 en T_3 (Wiersinga en Touber 1977).

2.1.3. Metabolisme van de schildklierhormonen

Ongeveer één derde van het door de schildklier gesecernerde thyroxine (T_4) wordt omgezet in tri-jodothyronine (T_3) en ongeveer een zelfde hoeveelheid van het T_4 wordt omgezet in reverse T_3 (rT_3). De rest van het geprocudeerde T_4 wordt uitgescheiden in de faeces of verder gemetaboliseerd door conjugatie en oxydatieve deaminering van de zijketen.

Het T_3 wordt in geringe mate, het rT_3 voor een belangrijk deel, gedejodeerd naar het $3,3'$ T_2 .

Deze dejoderings processen vinden buiten de schildklier plaats (voornamelijk in de lever en de nier) (Schimmel en Utiger 1977, Cavalieri en Rapoport 1977).

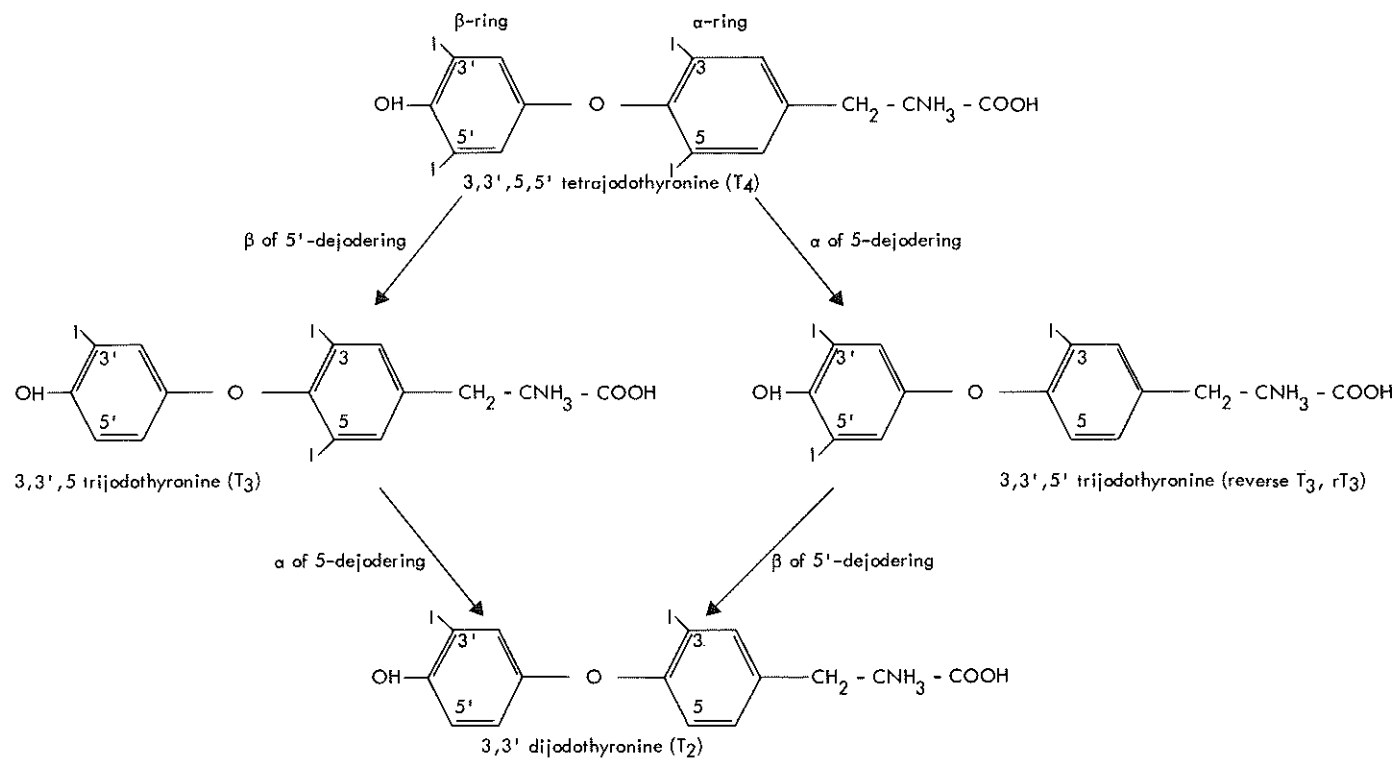
Van de totale hoeveelheid T_3 wordt slechts 20% in de schildklier geproduceerd, terwijl de hoeveelheid rT_3 dat door de schildklier geproduceerd wordt te verwaarlozen is (Hennemann en Visser 1979). T_3 wordt beschouwd als het biologisch meest actieve hormoon, terwijl rT_3 geen biologische activiteit bezit. Het T_4 , dat geheel in de schildklier wordt geproduceerd, dient voornamelijk als "pro-hormoon" voor T_3 . De T_4 naar T_3 conversie moet dan ook gezien worden als een schildklierhormoon-activeringsproces.

De conversie van T_4 in T_3 en van rT_3 in $3,3'$ T_2 wordt gekatalyseerd door het enzym jodothyronine-5'-deiodinase, terwijl de omzetting van T_4 in rT_3 en van T_3 in $3,3'$ T_2 gekatalyseerd wordt door het enzym jodothyronine-5-deiodinase (Gavin e.a. 1978, Visser 1978).

Onder bepaalde fysiologische en pathologische omstandigheden daalt de serum T_3 -concentratie en stijgt de serum rT_3 -concentratie.

Bij pasgeborenen en ook vaak bij oude mensen is het serum T_3 verlaagd, terwijl het serum rT_3 verhoogd, respectievelijk normaal is.

Het serum T_3 is ook gerelateerd aan lichaamsgewicht en stijgt bij toename van het lichaamsgewicht. Bij vasten en bij een verminderde voedselopname daalt de serum T_3 -concentratie, terwijl de rT_3 -concentratie stijgt en het TSH en T_4 normaal blijven. Deze veranderingen treden voornamelijk op bij een te kort aan koolhydraten (Visser 1978).



Figuur 2.1.3. De extrathyreoidale omzetting van thyroxine (T_4). Een vereenvoudigd schema van de afbraak van T_4 , waarin alleen die "pathways" zijn genoemd, die van belang zijn in dit proefschrift.

Bij acute ziekten (operatie, myocard infarct, koorts, lever en/of nierziekten), maar ook bij chronische ziekten worden dezelfde reciproke veranderingen in serum T_3 en rT_3 waargenomen.

De veranderingen in T_3 en rT_3 worden waarschijnlijk veroorzaakt door een verminderde activiteit van het enzym jodothyronine-5' - deiodinase. Bij een verminderde activiteit van dit enzym zal er een verminderde omzetting van T_4 in T_3 zijn waardoor de serum T_3 -concentratie gaat dalen. Bovendien wordt minder rT_3 omgezet in $3,3'T_2$, terwijl de productie van rT_3 constant blijft (Kaplan e.a. 1977), waardoor de rT_3 -concentratie in het serum gaat stijgen. De serum T_3/rT_3 -ratio gaat dan omlaag. Onder bovengenoemde omstandigheden wordt de activiteit van het enzym jodothyronine-5-deiodinase niet of nauwelijks beïnvloed.

De serum T_4 -concentratie, evenals de basale TSH-waarde en de TRH gestimuleerde TSH-waarden blijven onder bovengenoemde omstandigheden alle normaal, hetgeen wijst op het handhaven van een euthyreïdie (Schimmel en Utiger 1977).

2.1.4. Biologische effecten van de schildklierhormonen

De biologische werking van schildklierhormonen zijn divers, zoals:

- invloed op transport van aminozuren en electrolyten van extra - naar intracellulair
- aanmaak of activering van specifieke intracellulaire enzymen
- inductie van groei van weefsels van vele organen (Werner en Ingbar 1978)

De belangrijkste aangrijpingspunten van de schildklierhormonen op de cel zijn de celmembraan, mitochondriën, ribosomen en nucleus (Bernal en Refetoff 1977). De invloed van schildklierhormonen op de verschillende weefsels is kwalitatief ongelijk. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

- in vetweefsel treedt een verhoogde lipolyse op door de invloed van schildklierhormonen (Fisher en Ball 1967)
- in lever, nier en spierweefsel ontstaat een verhoogde oxydatieve fosforylering en energieverbruik, doordat de schildklierhormonen de Na-pomp en glycolyse stimuleren (Ismail-Beigi en Edelman 1970).

In fysiologische hoeveelheden hebben de schildklierhormonen zowel een anabole- als katabole invloed op de weefsels. Hoge concentraties schildklierhormoon hebben alleen een katabool effect (Hoch 1974). Nadat schildklierhormonen op de cel ingewerkt hebben worden ze afgebroken, waarbij het vrijgekomen jodide weer in de plasma jodium "pool" wordt opgenomen.

De invloed van schildklierhormonen op verschillende orgaan systemen zullen we hier in het kort bespreken.

Cardio - vasculair

In het algemeen kan gesteld worden dat de klinische uitingsvormen ontstaan door:

- het inotrope en chronotrope effect van de schildklierhormonen op het hart

- beïnvloeding van het adrenerge systeem door schildklierhormonen (Verhoeven 1978)

Zo zal bij hyperthyreoïdie de "cardiac output" toenemen en de perifere weerstand afnemen. Dit uit zich klinisch in: palpaties, aritmieën en decompensatio cordis. Als uiting van vasodilatatie voelt de huid warm aan (DeGroot en Leonard 1970).

De beïnvloeding van het bèta-adrenerge systeem door schildklierhormonen ten aanzien van de circulatie is niet geheel duidelijk. Zowel de hypothese van een toegenomen stimulatie door catecholaminen, als die van een verhoogde gevoeligheid voor catecholaminen is nooit geheel hard gemaakt (Aoki e.a. 1972, Verhoeven 1978). Stoffer e.a. (1973) toonden aan dat de plasma concentratie van catecholaminen laag is bij hyperthyreoïdie. Een verhoogde gevoeligheid voor catecholaminen bij hyperthyreoïdie werd door Williams en Lefkowitz (1977) en Kempson e.a. (1978) in een experimenteel model aannemelijk gemaakt. Deze auteurs toonden namelijk aan dat het aantal bèta-receptoren in hartspierweefsel van de rat, onder invloed van thyroxine, toeneemt.

Zenuwstelsel en spieren

T_4 en T_3 beïnvloeden het activiteitsniveau van het centrale, perifere en autonome zenuwstelsel en van het willekeurige spierstelsel (Montgomery 1975).

Een teveel aan schildklierhormoon uit zich klinisch in nervositas, irritatie en tremoren. De stimulerende invloed op het autonome zenuwstelsel uit zich onder meer in transpireren en veelvuldig defaeceren. Spierzwakte, atrofie en zelfs het beeld van de myasthenia gravis kan zich ontwikkelen bij een verhoogd serum T_4 en T_3 (Ramsay 1966). Creatinurie als uiting van spieraafbraak wordt hierbij frequent aangetroffen (Kuhlback 1957). Alle symptomen en verschijnselen van een verstoorde spierfunctie verdwijnen als het serum T_4 en T_3 genormaliseerd is (Grob 1963).

Groei en ontwikkeling

Schildklierhormonen zijn essentieel zowel voor de groei van het skelet als voor de geestelijke en gonadale ontwikkeling.

Bij hyperthyreoïdie is er een significante toename in groei en rijping van het bot (Schlesinger e.a. 1973). Over het mechanisme hiervan is weinig bekend en de meest acceptabele verklaring is een primair anabool effect van de schildklierhormonen (Werner en Ingbar 1978).

Omgekeerd zien we bij een tekort aan circulerend schildklierhormoon een duidelijk achterblijven in ontwikkeling van het skelet en in ontwikkeling van de tanden.

Het cretinisme levert een klinisch beeld op waarbij groei en ontwikkeling door het te gering aanwezig zijn van schildklierhormonen ernstig zijn gestoord. Doofheid, spraakstoornissen, geestelijke retardatie, spasticiteit, achterstand in rijping van de pijpbeenderen zijn enkele symptomen van dit ziektebeeld.

Op de *koolhydraatstofwisseling* hebben de schildklierhormonen een beperkt effect. Glucose absorptie en glycogenolyse worden gestimuleerd. Bij prediabetici met een hyperthyreoïdie ontstaat een verhoogde bloedsuiker en glucosurie (Woeber e.a. 1970).

Eiwit-afbraak, met als gevolg een verhoogde stikstofuitscheiding, ontstaat door een overproductie van schildklierhormoon (Ismail - Beigi e.a. 1976).

De vetstofwisseling wordt op tweeërlei wijze door de schildklierhormonen beïnvloed. Enerzijds wordt de cholesterolsynthese gestimuleerd, anderzijds wordt de excretie van cholesterol in hoge mate bevorderd (Walton e.a. 1965).

Ook de *vitaminestofwisseling* staat gedeeltelijk onder invloed van de schildklierhormonen. Schildklierhormoon is ondermeer nodig voor de omzetting van caroteen naar vitamine A (Bernal en Refetoff 1977).

Omgekeerd kunnen vitamines de schildklierhormoonsynthese beïnvloeden. Thiamine remt de aanmaak van schildklierhormoon (Slingerland en Sullivan 1968) en een tekort aan riboflavine remt de perifere omzettingen van de schildklierhormonen (Galton en Ingbar 1965).

Tenslotte is er ook nog een effect van schildklierhormonen op de *mineralenhuishouding*. Door de invloed van schildklierhormonen ontstaat een verhoogde botomzetting, waardoor excretie van calcium en fosfor toeneemt (Baxter en Bondy 1966).

2.2. Medicamenten die de schildklierfunctie beïnvloeden

a. Jodium

Toediening van overmaat aan jodium veroorzaakt in de schildklier tijdelijk een hoge jodiumconcentratie. Een hoge jodiumconcentratie in de schildklier cel remt de koppeling van jodide aan thyrosine, zodat de hormonogenese geblokkeerd wordt (Wolff - Chaikoff effect) (Wolff en Chaikoff 1948). Daarnaast remt het jodium, in overmaat toegediend, de afgifte van schildklierhormoon. Het zogenaamde "plummen" bij hyperthyreoïdie berust op dit effect (Plummer 1923). Deze schildklierblokkade heeft een kortdurend effect, hierna ontstaat een "ontsnapping" met verergering van de hyperthyreoïdie.

b. Thyreostatica

Thyreostatica zijn stoffen die een remmende werking hebben op de productie van het schildklierhormoon. Aangezien hun werking resulteert in een verhoogde afgifte van TSH hebben deze stoffen een strumatogeen effect. De op het ogenblik meest gebruikte thyreostatica zijn de thionamides: carbimazol, propylthiouracil, methimazol en methylthiouracil. Zij blokkeren zowel de organificatie van jodide als de koppeling hiervan. Propylthiouracil remt ook de extrathyreoïdale conversie van T_4 naar T_3 (Oppenheimer e.a. 1972, Chopra e.a. 1979).

c. *Bèta - sympatholytica* ("β-blokkers")

Propanolol is één van de bekendste bèta-adrenerge blokkerende middelen, dankzij een snel optredend effect en het zelden optreden van nadelige bijwerkingen. Propanolol beïnvloedt niet de schildklier zelf, maar wel de cardiovasculaire verschijnselen die kunnen optreden bij een teveel aan schildklierhormoon. Het remt bovendien de conversie van T_4 naar T_3 (Verhoeven e.a. 1977).

Het indicatiegebied voor gebruik van β-sympatholytica ligt voornamelijk, als belangrijk adjuvans, bij:

- de pre-operatieve behandeling van een ernstige hyperthyreoïdie met tachycardie of atriumfibrillatie (Michie e.a. 1974)
- de thyreotoxische storm (Dumlao 1974)
- bij een ^{131}J of medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie (Levey 1975)

Bèta-adrenerge blokkerende middelen worden niet uitsluitend toegediend om de cardio-vasculaire verschijnselen te onderdrukken. Er is aangetoond dat schildklierhormonen en catecholaminen synergistisch effect hebben op lipolyse, glycogenolyse en temperatuur regulatie (Bray 1966), wat zich klinisch uit onder meer in toename van de eetlust, gewichtsverlies en warmte intolerantie. Deze afwijkingen zijn vaak goed te behandelen met bèta-adrenerge blokkerende middelen.

Alhoewel nog niet algemeen geaccepteerd, worden bèta-adrenerge blokkerende middelen ook aanbevolen bij de behandeling van hyperthyreoïdie tijdens de graviditeit (Bullock e.a. 1975).

Indien een duidelijke myopathie aanwezig is bij een hyperthyreoïdie heeft toediening van bèta-adrenerge blokkerende middelen een gunstig effect (Conway e.a. 1974). Sommige auteurs propageren zelfs de bèta-adrenerge blokkerende middelen als definitieve monotherapie bij de behandeling van hyperthyreoïdie (McLarty e.a. 1973, Montgomery 1975).

2.3. Onderzoeksmethoden voor de bepaling van de schildklierfunctie

Anamnese en lichamelijk onderzoek kan in het merendeel van de schildklieraandoeningen een aanwijzing geven met wat voor soort schildklierafwijking men heeft te maken. De diagnose kan echter pas bevestigd worden na laboratoriumonderzoek. Een combinatie van een aantal bepalingen dient als basis om tot de juiste diagnose te komen, aangezien één enkele bepaling, vaak beïnvloed door exo- of endogene factoren, misleidende informatie kan geven.

2.3.1. Indirecte bepalingen van de schildklierfunctie

Meting van het zuurstofverbruik in rust, het basale metabolisme, is voor diagnostische doeleinden obsoleet geworden. De snelheid van de achillespees-reflex geeft alleen bij hypothyreoïdie een goede indruk (Visser 1970). Het cholesterolgehal-

te van het bloed hangt meer af van andere factoren dan van de schildklierfunctie. Bovengenoemde parameters zijn daarom in de schildklierdiagnostiek van geen betekenis meer.

Van de indirecte bepalingen is de TSH bepaling een duidelijke aanwinst. Bij primaire hypothyreoïdie zijn de TSH-waarden verhoogd. Deze zijn normaal bij euthyreoïdie en verlaagd in het geval van een hyperthyreoïdie.

2.3.2. Bepaling van de hoeveelheid circulerend schildklierhormoon

Het aan eiwit-gebonden jodium (PBI) geeft een aanwijzing over de thyroxine spiegel in het bloed. Hierbij gaat men er van uit dat al het eiwit-gebonden jodium in het bloed afkomstig is van het schildklierhormoon.

Jodiumcontaminatie (medicamenten, röntgencontrast) stoort echter de bepaling. Hierdoor heeft de test minder waarde, temeer omdat men tegenwoordig het serum T_4 en T_3 direct kan bepalen. Deze bepalingen worden niet beïnvloed door jodium-besmetting, wel echter door de concentraties van TBG.

Het vrije T_4 , waarvan de concentratie niet beïnvloed wordt door TBG en daardoor een betere afspiegeling is van de schildklierfunctie, kan bepaald worden via een methode die berust op de principes van de evenwichtsanalyse (Sterling en Brenner 1966). Sinds kort komen zogenaamde commerciële "kits" op de markt voor bepaling van vrij T_4 , waarvan de waarde echter nog bewezen moet worden.

Het is daarom beter het thyroxine gehalte in het serum te corrigeren, waarbij rekening wordt gehouden met de invloed van het TBG. Dit doet men met behulp van de T_3 -harsopname, om aldus een vrije-thyroxine-index te verkrijgen (hoofdstuk 5.2.5.). De uitslag van deze test is omgekeerd evenredig met het aantal vrije, dus niet door T_4 bezette, bindingsplaatsen aan het TBG.

Bij hyperthyreoïdie zijn er weinig vrije bindingsplaatsen aan het TBG en is de T_3 -harsopname verhoogd.

Bij hypothyreoïdie is juist de T_3 -harsopname verlaagd.

Is het TBG verhoogd dan zal naast een verhoogd T_4 ook het aantal vrije bindingsplaatsen aan het TBG verhoogd zijn en is de T_3 -harsopname dus verlaagd.

Het omgekeerde vindt men bij een tekort aan TBG, namelijk een te laag T_4 en een verhoogde T_3 -harsopname (Dolman e.a. 1974).

Als vuistregel geldt dat een verandering van de T_4 -concentratie en de T_3 -harsopname in dezelfde richting, dat wil zeggen verhoging of verlaging, wijst op een hyper- respectievelijk hypothyreoïdie. Indien de veranderingen in tegenovergestelde richting zijn, wijst dit op abnormale TBG-concentraties. Het product van T_4 en de T_3 -harsopname geeft de zogenaamde "free thyroxin index" (FTI). Bij hyper- of hypofunctie is het FTI verhoogd respectievelijk verlaagd. Bij abnormale TBG-concentraties is de FTI normaal (Hennemann e.a. 1971).

2.3.3. Dynamische bepaling van de schildklierfunctie

TRH kan in het serum nog niet bepaald worden. Wel wordt gebruik gemaakt van

synthetisch TRH ter beoordeling van de schildklierfunctie. Na intraveneuze toediening van TRH in de vorm van een bolusinjectie wordt op bepaalde tijdsintervallen het TSH in het serum gemeten.

Patiënten met een primaire hypothyreoïdie hebben naast een verhoogde basale TSH-waarde eveneens een duidelijke stijging van de Δ -TSH-waarden.

Patiënten met hyperthyreoïdie en bij een deel van de patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma heeft toediening van TRH geen of onvoldoende effect op de TSH-secretie. Daardoor wordt geen of onvoldoende TSH-stijging in het serum gemeten (Sluiter 1979).

Naast de TRH-test kan bij vermoeden van hyperthyreoïdie de T_3 -suppressietest (Werner 1956) worden ingevoerd. Deze test berust op het feit dat bij euthyreoten de ^{131}J -opname voor minstens 50% wordt onderdrukt door T_3 -toediening. Bij hyperthyreoïdie is dit fenomeen niet of slechts in geringe mate aanwezig.

Omgekeerd kan men ook, bij vermoeden op een primaire hypothyreoïdie, gebruik maken van de TSH-stimulatietest (Doorenbos 1976). Bij euthyreoten zal TSH toediening een verhoogde ^{131}J -opname laten zien, hetgeen bij een primaire hypothyreoïdie niet het geval is.

De bepaling van de ^{131}J -schildklieropname voor de primaire schildklierfunctie diagnostiek is vervallen omdat deze methode een geringe discriminatieve waarde heeft.

2.3.4. Thyreoglobuline bepaling

Het klinisch belang van de bepaling van thyreoglobuline in het serum is nog niet in alle gevallen duidelijk. Thyreoglobuline wordt door de schildklier in kleine hoeveelheden uitgescheiden. De waarde van verhoogde of verlaagde thyreoglobuline spiegels in serum, bij schildklierziekten, wordt nog onderzocht. Het is gebleken dat exogeen toedienen van T_3 en T_4 een daling van het serum thyreoglobuline geeft, waarschijnlijk door onderdrukking van de schildklierfunctie. Tevens kunnen schildklierstimulatoren, zoals onder andere het TSH, een stijging van het serum thyreoglobuline bewerkstelligen (Uller e.a. 1973). Ook kan het thyreoglobuline dienen om te beoordelen of totale thyreoïdectomie is verricht. Tevens kan het dienen in de follow-up van patiënten met een schildkliercarcinoom ter detectie van metastasen (Shlossberg e.a. 1979).

2.3.5. Schildklierantilichamen bepalingen

De twee van oudsher bekendste schildklierantilichamen die in het bloed bepaald kunnen worden, zijn die, welke reageren met de microsomale schildklierelfractie en die, welke reageren met het thyreoglobuline.

Het aanwezig zijn van schildklierantilichamen wijst op het bestaan van een autoïmмуunproces (Werner en Ingbar 1978). Er zijn aanwijzingen dat, met name bij de ziekte van Graves, de kans op het ontstaan van een hypothyreoïdie vergroot is na

strumectomie, wanneer er een verhoogde antilichaamtiter aanwezig is (Van Welsum 1974).

Ook kan men tegenwoordig het TBII ("thyrotropin-binding-inhibiting-immunoglobulins"), ook wel het TSI ("thyroid stimulating immunoglobulin") of het TBA genoemd ("thyroid-binding-antibodies") bepalen (Smith en Hall 1974). De verschillende naamgevingen zijn mede afhankelijk van de bepalingsmethoden die gebruikt worden. Als algemene terminologie voor deze immunoglobulinen wordt de verzamelnaam "thyroid stimulating antibodies" (Tsab) voorgesteld (McKenzie en Zakarya 1976). Deze antilichamen worden voornamelijk aangetoond bij de ziekte van Graves en richten zich waarschijnlijk tegen de TSH-receptoren, waardoor hyperstimulatie van de schildklier kan worden verklaard (Snow e.a. 1979).

2.3.6. De schildklierscan en de echodiagnostiek

De schildklierscan met behulp van ^{131}I of ^{123}I of technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) is een belangrijk hulpmiddel om de anatomische veranderingen van de schildklier te evalueren. Informatie over ligging, grootte en afwijkingen in de schildklier kan met behulp van de scintigrafie verkregen worden. Schildklierweefsel dat jodide opneemt en buiten de schildklier is gelegen, is op deze wijze ook te detecteren.

Als er op de scan sprake is van een koude nodus is door middel van ultrasound-techniek tevens een differentiatie mogelijk tussen solide en cysteuze tumoren. Diagnostiek met ultrasound techniek kan als additief onderzoek zeer bruikbaar zijn (Thijs 1971).

2.3.7. Invasieve diagnostiek

De betekenis van de naaldbiopsie voor nodulaire schildklierafwijkingen met name ter differentiëring van goed- en kwaadaardig, werden in verschillende klinieken onderzocht (Galvan e.a. 1976, Beahrs 1978, Granberg 1978, Rosen 1978). Door middel van een Vim-Silverman- of een Travenolnaald kan men weefsel uit de schildklier verkrijgen voor histologisch onderzoek. De complicaties bij dit onderzoek zijn gering en de betrouwbaarheid bij een goed uitgevoerde techniek is groot (Wang e.a. 1976).

Ook voor de diagnose van de verschillende vormen van chronische thyreoïditis lijkt dit onderzoek grote waarde te hebben (Esselstijn en Crile 1978).

**BESCHRIJVING VAN DE SCHILDKLIERZIEKTEN WAARVOOR DE
PATIENTEN, DIE IN DIT ONDERZOEK ZIJN BETROKKEN
WERDEN GEOPEREERD**

3.1. Historisch overzicht

Alhoewel er nog een groot aantal vraagtekens zijn, is er tegenwoordig al veel bekend over de schildklierfysiologie en in mindere mate over de pathofysiologie van schildklierziekten. Toch is het interessant om nog even stil te staan bij de gedachten van vroegere onderzoekers over de schildklier en een kort overzicht te geven over de ontwikkeling van de kennis van de schildklier. In 1656 was het Wharton die voor het eerst de naam "thyroid" of "oblong shield" introduceerde voor dat onbekende orgaan in de hals. Vele interessante speculaties zijn er gedaan omtrent de rol van de schildklier.

Wharton suggereerde dat "de klier diende om een betere ronding aan de hals te geven; opvullen van lege plaatsen rond de larynx verfraaide de hals, reden waarom een vergrote schildklier vaker bij vrouwen werd gezien".

Anderen hielden het erop dat de schildklier diende als shunt om de hersenen te beschermen tegen een plotselinge vermeerdering van het bloedvolume.

Kocher (1883) beschreef de overeenkomst die er bestond tussen myxoedeem en het klinische beeld dat ontstond na verwijderen van de schildklier. Geleidelijk aan vormde zich het beeld dat tetanie en myxoedeem twee verschillende ziekten waren met name na de ontdekking en beschrijving van Gley in 1891 over de parathyreoiden. Eveneens in die tijd ontstond de achtergrond van de tegenwoordige kennis over schildklierfunctie, doordat Murray (1891) met succes het myxoedeem bestreed met oraal toedienen van gekookt schildklierextract.

Baumann (1895) toonde aan dat er een verband moest bestaan tussen jodium en de werking van de schildklier.

In 1915 was het Kendall die het L-thyroxine wist te kristalliseren uit schildklierweefsel en tien jaar later ontdekten Harington en Barger (1927) de chemische structuur van thyroxine (T_4). Veel later ontdekten Gross en Pitt-Rivers (1954) het veel krachtiger werkende schildklierhormoon tri-jodothyronine (T_3).

De basis voor verder onderzoek naar de schildklier-(patho)-fysiologie was gelegd.

De hyperthyreoïdie is waarschijnlijk voor het eerst door Parry (1825) beschreven. In 1835 beschreef Graves enkele patiënten met palpitaties, een zwelling van de schildklier en oogverschijnselen. De beschrijving van de "Merseburger trias"; struma,

exophthalmus en hartkloppingen, door Von Basedow, dateert uit 1840.

Ook de schildklierchirurgie heeft zijn eigen geschiedenis. De eerste succesvolle schildklieroperatie schijnt verricht te zijn in de 11e eeuw door Abul Casen Khalaf Eben Abbas (Mandt 1832). Eeuwen lang beschouwde men echter een operatie aan de schildklier als een heilloze en levensgevaarlijke ingreep vanwege de heftige bloedingen tijdens de operatie. Afbinden van de schildklier arteriën om het struma te verkleinen raakte later echter in zwang. Ook andere therapieën als multipale incisies in de schildklier met drainage of insputingen met terpentijn en jodium of zelfs een "ligature en masse" werden toegepast. Tegen het einde van de 19e eeuw werd een strumectomy een aanvaarde chirurgische ingreep, voornamelijk dankzij het werk van Kocher (1883). Asepsis, antisepsis, narcose en betere hemostase technieken droegen hiertoe voor een groot deel bij. Kocher (1883) beschreef de cachexia thyreopriva na totale strumectomy en adviseerde een enkelzijdige lobectomy. Andere onderzoekers als o.a. Mickuliez (1886) en Lahey (1938) droegen ieder hun steentje bij tot een verbetering van de techniek in de schildklierchirurgie.

De waarneming van Plummer (1923) dat men met lugol de hyperfunctionerende schildklier kon remmen was van het grootste belang.

Tenslotte leidde de introductie van thiouracil (Astwood 1943) tot een betere pre-operatieve behandeling van de hyperthyreoïdie en een veiligere chirurgische behandeling. Ook de medicamenteuze behandeling hiermede gaf goede resultaten te zien. De behandeling met radioactief jodium werd door Hertz en Roberts (1942) geïntroduceerd en behoort sindsdien tot één van de behandelingsmogelijkheden.

3.2. Hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie wordt gekenmerkt door een complex van symptomen ten gevolge van een ziekte van de schildklier. Hierbij treedt een verhoging van schildklierhormoonproductie op, zich uitend in een verhoogde concentratie van schildklierhormoon in het plasma.

Jarenlang is er verwarring geweest rond de nomenclatuur van de verschillende vormen van hyperthyreoïdie. De classificatie van de "American Thyroid Association" (Werner 1969) heeft geleid tot een verbetering in de naamgeving, die geleidelijk door een ieder is overgenomen.

Hyperthyreoïdie komt het meest frequent voor bij:

- het toxisch diffuse struma (de ziekte van Graves)
- het toxisch multinodulaire struma
- het toxisch adenoom (dat overigens niet in dit onderzoek is opgenomen)

3.2.1. Het toxisch diffuse struma (ziekte van Graves)

Het klassieke beeld van deze ziekte wordt gekenmerkt door: struma, hyperthyreoïdie, exophthalmus, infiltratieve dermopathie (pretibiaal myxoedeem) en acropachie. Vaak zijn één of meer van deze kenmerken echter afwezig. Vijf tot tien

procent van de patiënten heeft geen vergroting van de schildklier (Werner en Ingbar 1978). Exophthalmus en hyperthyreoïdie gaan vaak samen, maar het is mogelijk dat de exophthalmus vooraf gaat aan de hyperthyreoïdie of in andere gevallen pas later ontstaat. De infiltratieve dermopathie komt eigenlijk altijd voor tegelijk met exophthalmus en is zelden het enige kenmerk van de ziekte.

3.2.1.1. Voorkomen

De ziekte van Graves komt voor bij alle rassen, maar frequenter bij vrouwen dan bij mannen. Ongeveer vijf maal meer vrouwen dan mannen lijden aan deze ziekte. (McKenzie e.a. 1975).

De aandoening kan ontstaan op iedere leeftijd, maar heeft zijn hoogste frequentie van voorkomen tussen de 20 en 40 jaar.

Alhoewel er geen duidelijk erfelijkheidspatroon gevonden is, mag men toch wel aannemen dat er bij de ziekte van Graves erfelijke factoren een rol spelen. De onderzoeken van Bartels (1941) en Martin en Fischer (1945) zijn zeer suggestief hiervoor; beiden vonden dat een struma vaak voorkwam, al of niet met hyperthyreoïdie, bij de familieleden van patiënten met de ziekte van Graves. Ook immuno-genetische familie onderzoeken hebben duidelijk aangetoond dat er een familiale predispositie is voor de ziekte van Graves (Howel-Evans e.a. 1967, Friedman en Fialkow 1978). Bovendien is er bij tweeling-onderzoek (Howel-Evans e.a. 1967) en HLA-onderzoek bij verschillende families (Thorsby e.a. 1975 en McMichael e.a. 1975) zeer aannemelijk gemaakt dat genetische factoren een rol spelen bij de ziekte van Graves.

3.2.1.2. Klinisch beeld

De ziekte is gekenmerkt door:

- een aantal *klinische verschijnselen*, ontstaan door een teveel van de circulerende schildklierhormonen T_4 en T_3
- een *struma*, mogelijk ontstaan ten gevolge van de aanwezigheid van een abnormale schildklierstimulator
- *oogafwijkingen*
- *infiltratieve dermopathie*
- *acropachie*

Klinische verschijnselen

De meest voorkomende symptomen zijn: nervositeit, hartkloppingen, vermoeidheid, gewichtsverlies bij goede eetlust, diarree, warmteintolerantie, excessief transpireren, tremoren en irregulaire menstruele cyclus. De symptomen ontstaan door de invloed van de schildklierhormonen op verschillende orgaansystemen (hoofdstuk 2.1.4.).

Struma

Bij de klassieke vorm van de ziekte van Graves is doorgaans een vergroting van de schildklier aanwezig; dit struma is dan gewoonlijk diffuus. Niet alleen de beide schildklierkwabben kunnen week-elastisch vergroot zijn, maar ook het middengedeelte (isthmus). Vaak is er een vibratie over de schildklier te voelen en bij auscultatie wordt een duidelijk vaatgeruis gehoord als uiting van een versterkte vascularisatie van de schildklier.

Over de oorzaak van het ontstaan van een diffuse schildkliervergroting is nog niets bekend. Het TSH lijkt geen belangrijke rol te spelen, aangezien dit bij de patiënten met de ziekte van Graves sterk verlaagd is. Speculaties gaan in de richting van de aanwezigheid van een abnormale schildklierstimulator (zie pathogenese).

Oogafwijkingen

De oogverschijnselen, die ontstaan bij de ziekte van Graves, berusten op een infiltratieve ophthalmopathie. Hieronder wordt verstaan een exophthalmus, die veroorzaakt wordt doordat het retrobulbaire weefsel is geïnfiltriseerd door vetweefsel, mestcellen, fibroblasten, lymfocyten en plasmacellen, hetgeen gepaard gaat met afzetting van mucopolysacchariden (Riley 1972). De hygroscopische werking van de mucopolysacchariden heeft oedeem tot gevolg (Smelser 1962).

Als de extra-oculaire spieren ook in dit proces betrokken raken, ontstaat door de cellulaire infiltratie en de oedeemvorming een fibrose van de spieren. Hierdoor is er een onvermogen de ogen geconvergeerd te houden en er is een bewegingsbeperking van de ogen, waardoor diplopie ontstaat. Door de sterke volume toename van het retrobulbaire weefsel, dit hoeft niet beiderzijds gelijk te zijn (Kendall Taylor 1972), ontstaat exophthalmus en kunnen de oogleden zich vaak niet sluiten, waardoor cornea ulceraties kunnen ontstaan. Bovendien is er vaak een lidretractie van de oogleden. Het symptoom van Von Graefe is dan positief.

Ook kan het infiltratieve proces de veneuze afvloeiing van het oog belemmeren, waardoor chemosis en vaat-injectie ontstaat.

Voorts zijn ernstige visusstoornissen (Henderson 1958) beschreven ten gevolge van een neuropathie van de nervus opticus, die het gevolg is van het oedeem en de cellulaire infiltratie in het retrobulbaire gebied.

De etiologie van de exophthalmus is onbekend. De huidige opvatting is dat de oogverschijnselen worden veroorzaakt door auto-immuun reacties in het retro-orbitale weefsel.

De hypothese, dat de exophthalmus wordt veroorzaakt door een exophthalmus producerende substantie, mogelijk door een TSH-derivaat vooral in samenwerking met serum IgG (Kohn e.a. 1975), heeft de laatste jaren aan kracht verloren.

De observatie van Smith en Hall (1974), dat bij vele patiënten met de ziekte van Graves, TBII in het serum was aan te tonen, richtte de aandacht op deze immuunglobulinen als mogelijke oorzaak voor het ontstaan van exophthalmus.

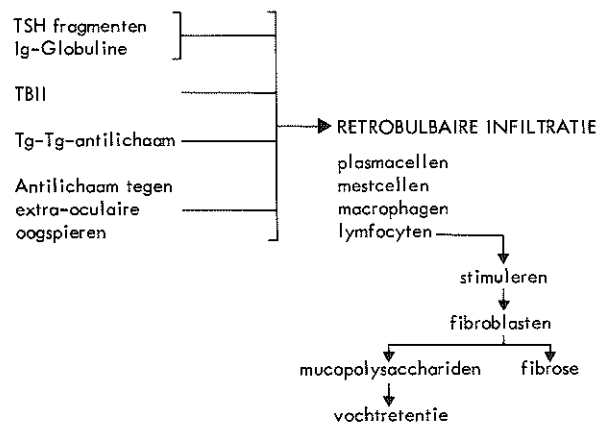
De onderzoeken van Solomon e.a. (1977) en Volpé (1977) hebben ook hier echter

weer vraagtekens doen plaatsen. Hun conclusie is dat exophthalmus bij de ziekte van Graves waarschijnlijk kan bestaan als een geïsoleerde autoïmmuun afwijking, zonder dat een autoïmmuun schildklierproces aanwezig behoeft te zijn. Volgens deze auteurs kunnen antilichamen gericht tegen de oogspieren een pathogenetische rol spelen.

De theorie dat het thyreoglobuline-antithyreoglobuline antilichaamcomplex een rol speelt bij het ontstaan van exophthalmus werd op goede gronden gesuggereerd door Konishi e.a. (1974) en Kriss e.a. (1975). Het aantonen van deze immuuncomplexen, in sera bij patiënten met de ziekte van Graves, in relatie tot de exophthalmus is nooit significant geweest (Takeda en Kriss 1977). Voorlopig is dit dus ook niet een afdoende verklaring voor het ontstaan van de exophthalmus.

Al deze theoriën hebben als gemeenschappelijke factor dat antigeen-antilichaam reacties zich afspelen op de celmembraan van de extra-oculaire oogspieren. Als gevolg hiervan treden de beschreven cellulaire reacties op. De productie van mucopolysacchariden wordt verklaard door stimulatie van fibroblasten door lymfocyten (Sisson en Vanderburg 1972).

Concluderend: ondanks enkele attractieve veronderstellingen ten aanzien van de oorzaak van de exophthalmus bij de ziekte van Graves (Fig. 3.2.1.), is er tot nog toe geen duidelijke oorzaak gevonden.



Figuur 3.2.1. Hypothesen over het ontstaan van exophthalmus bij de ziekte van Graves.

Infiltratieve dermatopathie

De infiltratieve dermatopathie komt bij ongeveer één tot drie procent van de patiënten met de ziekte van Graves voor en ontstaat veelal door een ophoping van mucopolysacchariden in het collageen van de huid, gepaard gaande met hyperkeratose (Gimlette 1960).

De afwijking manifesteert zich meestal als het gelocaliseerde pretibiale myxoedeem.

Acropachie

Acropachie komt voor bij minder dan één procent van de patiënten met hyperthyreoïdie en gaat vrijwel altijd samen met exophthalmus en pretibiaal myxoedeem. Het beeld wordt gekenmerkt door een vorm van trommelstokvingers en -tenen, gepaard gaande met zwelling van de subcutis en periostale veranderingen in de eindphalanx (Nixon en Samols 1970).

De oorzaak is onbekend en enige effectieve therapie hiervoor bestaat niet.

3.2.1.3. Histologie

Het schildklierweefsel bij de ziekte van Graves toont een diffuse, gelijkmatige verandering. De schildklierepitheelcel is van kubisch hoogcilindrisch geworden en de kern ligt basaal in het cytoplasma. Door vergroting van het aantal cellen is de follikelwand zich gaan "invouwen", waardoor papillaire formaties kunnen ontstaan. De follikels zijn klein en bevatten weinig colloïd.

Cytologisch zijn er aanwijzingen voor vergrote activiteit, zoals hypertrofie van het Golgi-apparaat en stijging van het aantal mitochondriën. Het colloïd is bleek en sterk gevacuoliseerd. Meestal is er interstitieel lymfocytair- minder vaak plasmacellulair infiltraat aanwezig. Dit zal later nog uitvoerig ter sprake komen. Daarnaast komen kiemcentra voor, omgeven door lymfocytenzomen (follikels).

3.2.1.4. Pathogenese

De pathogenese van de ziekte van Graves is onbekend. Autoïmmuniteit zou bij het ontstaan van het ziektebeeld een grote rol spelen (Volpé e.a. 1974 en 1977). In een overzichtsartikel schrijft Volpé (1978) dat de ziekte van Graves het best te verklaren is als uiting van een autoïmmunologische aandoening veroorzaakt door een vertraagde overgevoelighedsreactie ("delayed hypersensitivity"). In dit soort reactie speelt de T-lymfocyt * een grote rol, zoals bewezen is bij de tuberculinetest en bij de afstoting van allogene orgaantransplantaten. Bij de ziekte van Graves zou een erfelijk defect in de immunologische "surveillance" resulteren in het overleven van één of meer "verboden" clonen van immunocompetente T-cellen, immunologisch reagerend op schildklierantigenen. De T-lymfocyten zouden tevens de B-lymfocyten ** aanzetten tot vorming van antilichamen tegen schildklierantigenen. De B-lymfocyten vormen kiemcentra in de lymfatische weefsels. Onder invloed van de stimulatie van de T-lymfocyten kunnen ze overgaan in plasmacellen en vormen dan vervolgens schildklierantilichamen. Deze schildklierantilichamen zijn specifieke immunoglobulinen die we het beste met de verzamelnaam "thyroid stimulating antibodies" (TSab) kunnen betitelen. Hiernaast produceren de plasmacellen ook de

* De T-lymfocyt is een thymus afhankelijke lymfocyt, die onder invloed van de thymus immunocompetent wordt.

** De B-lymfocyt is een bursa afhankelijke lymfocyt, die met lichtmicroscopie niet te onderscheiden is van de T-lymfocyt en bij de mens waarschijnlijk evenals de T-lymfocyt afkomstig is uit het beenmerg echter zonder thymus passage.

zogenaamde "klassieke" antilichamen gericht tegen schildklierelcytoplasma en thyreoglobuline. De TSab behoren tot de Ig-globulinen en zijn gericht tegen de bindingsplaats van het TSH op de celmembraan (Smith en Hall 1974). Nadat deze zich gebonden hebben aan de TSH-receptor, stimuleert het de productie van schildklierhormoon door activering van het adenyl-cyclase systeem (Burke 1969).

In enkele leerboeken wordt de rol van emotionele stress niet geheel uitgesloten als oorzaak voor het ontstaan van de ziekte van Graves (Weiner 1978). De meest aantrekkelijke hypothese is dat stress het lymfoïde systeem onderdrukt (Bartrop e.a. 1977). Dit zou dan gebeuren door stimulering van de CRH-ACTH-cortisol as, wat uiteindelijk resulteert in suppressie van de immunologische "surveillance". Dit sluit dan weer aan bij de theorie over het ontstaan van één of meer "verboden" clonen van immunocompetente T-cellen, die immunologisch reageren op schildklierantigenen. Bewijzen voor deze theorie zijn tot op heden niet aanwezig.

3.2.2. Het toxisch multinodulaire struma

Het toxisch multinodulaire struma heeft een aantal kenmerken waardoor het zowel klinisch als histologisch duidelijk verschilt van de ziekte van Graves.

3.2.2.1. Voorkomen

Het toxisch multinodulaire struma komt voornamelijk voor in de leeftijdsgroep 40-60 jaar. Het komt ongeveer viermaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen (Miller 1975).

Duidelijk is echter, dat het voorkomen van dit struma sterke geografische verschillen vertoont. Jodiumdeficiëntie lijkt hierbij een rol te spelen.

3.2.2.2. Klinisch beeld

De verschijnselen bij een toxisch multinodulair struma zijn langzaam progressief en over het algemeen mild. Oogverschijnselen worden bij deze vorm van hyperthyreoïdie zelden waargenomen (Miller 1975). Cardiale verschijnselen staan vaak op de voorgrond. Decompensatio cordis, aritmieën, vooral atriumfibrillatie, zijn dan de eerste symptomen. Ongetwijfeld zal de leeftijd van de patiënten verantwoordelijk zijn voor het feit dat het de cardiale verschijnselen zijn waarmee de ziekte zich manifesteert. Het betreft hier namelijk een groep van oudere patiënten met mogelijk al pre-existente cardiale problemen. Andere verschijnselen van hyperthyreoïdie staan veel minder op de voorgrond.

Het is niet ongevoen dat mechanische verschijnselen door compressie van omringende weefsels bij het toxisch multinodulaire struma optreden.

Bij fysisch-diagnostisch onderzoek is een vergrote schildklier te palperen, waarin irregulaire nodulaire structuren aanwezig zijn. Een vaatgeruis boven de schildklier is meestal niet aanwezig.

3.2.2.3. *Histologie*

In het histologisch preparaat worden normale, geatrofieerde en gedegenerende follikels gezien. Hyperplastisch epitheel wordt lokaal aangetroffen. Er zijn tevens geheel of gedeeltelijk afgekapselde noduli van verschillend formaat, die zowel macro- als microfolliculair kunnen zijn. Het histologisch beeld is gelijk aan de histologie van het euthyreote multinodulaire struma (Hennemann 1979).

3.2.2.4. *Pathogenese*

Over de pathogenese van het toxisch multinodulaire struma heerst nog veel onwetendheid. In de meeste gevallen is er aanvankelijk nog sprake van een euthyreoot multinodulair struma dat geleidelijk aan toxisch wordt (Miller 1978, Studer e.a. 1978). In een multinodulair struma bevinden zich naast noduli, die praktisch niet functioneren, andere noduli die hyperactiviteit vertonen. Deze hyperfunctionerende noduli worden uiteindelijk autonoom en de gezamenlijke activiteit van deze noduli kan in een hyperthyreoïdie resulteren. Volgens Paschkis (1954) zou 13% van de euthyreoïde multinodulaire strumae na enige tijd toxisch worden. (voor een uitvoerige beschrijving van de pathogenese van het toxisch multinodulaire struma, zie pathogenese van het euthyreotisch multinodulaire struma).

Miller (1978) denkt dat de oorsprong van het ontstaan van een toxisch multinodulair struma ligt in de aanwezigheid van kleine TSH-ongevoelige gebieden in een euthyreoot multinodulair struma. Deze kleine gebieden produceren geleidelijk aan meer dan de fysiologisch benodigde hoeveelheid schildklierhormoon, waarna hyperthyreoïdie kan optreden.

3.3. **Euthyreoïdie**

3.3.1. *Het euthyreotisch multinodulaire struma*

3.3.1.1. *Voorkomen*

Dit ziektebeeld is de meest voorkomende aandoening van de schildklier. In gebieden waar een jodiumdeficiëntie heerst komt de ziekte frequent voor; namelijk als onderdeel van de endemische krop (WHO 1960). Ook in gebieden waar de gemiddelde jodiuminname normaal is (100-150 μ gr. per dag) komt dit struma voor; het zogenaamde sporadische multinodulaire struma.

De aandoening ontwikkelt zich vaak in de periode dat er een toegenomen behoefte aan schildklierhormoon is, zoals in de pubertijd of in de adolescentieperiode.

In de niet-endemische gebieden betreft het ongeveer 8 maal zo vaak vrouwen als mannen (Kilpatrick en Wilson 1963).

3.3.1.2. *Klinisch beeld*

Het klinisch beeld wordt voornamelijk bepaald door de grootte en de localisatie

van het struma. Soms lijkt het struma klein omdat het merendeel verscholen gaat achter de trachea en de oesophagus en zich zelfs uitbreidt tot in het achterste mediastinum.

In het algemeen zijn de symptomen vrij mild en is de voornaamste klacht van cosmetische aard. In de hals is genoeg ruimte voor het struma om uit te groeien, zonder dat het snel tot mechanische compressieklachten aanleiding geeft. Indien het struma zich echter retrosternaal uitbreidt zullen zeker klachten ontstaan. Dyspnoe en dysphagie klachten staan dan op de voorgrond.

Ook is het mogelijk dat er enige veneuze stuwung in de hals optreedt en in het ergste geval kan er een vena cava superior syndroom ontstaan, gepaard gaande met oedeem van de oogleden en conjunctivae. Flauwvallen bij hoesten en ernstige ademhalingsproblemen bij liggen kunnen het gevolg hiervan zijn. Gelukkig wordt dit dramatisch ziektebeeld vrijwel niet meer gezien sinds het gebruik van jodium in het voedsel overal zijn intrede heeft gedaan. Dit struma, gepaard gaande met ernstige obstructieverschijnselen en soms acute intrathyreoïdale bloedingen, behoeft onmiddellijk chirurgisch ingrijpen.

Bij palpatie voelt de schildklier vast elastisch multinodulair aan en is meestal asymmetrisch vergroot. Waarschijnlijk wordt het euthyreoot multinodulaire struma geleidelijk aan groter, hetgeen gesuggereerd wordt door de relatie die er bestaat tussen schildkliergewicht en leeftijd (Smeulers e.a. 1977).

Het euthyreotisch multinodulaire struma bij volwassenen bestaat meestal al jaren en is in principe goedaardig, terwijl een betrekkelijk snel ontstaand multinodulair struma bij jongeren vaker berust op een schildkliermaligniteit (Maloof e.a. 1975). De leeftijd van de patiënt is dus bij de differentiaal diagnose een belangrijke factor. De oudere patiënten hebben vaak een familiale anamnese, hetgeen de kans op maligniteit wel kleiner maakt maar niet uitsluit (Cole 1949).

3.3.1.3. Histologie

Bij het euthyreote multinodulaire struma is het histologisch beeld zeer gevarieerd. We zien normale, geatrofiëerde of gedegenererde follikels met daarnaast locale hyperplastische gebieden. Macro- en microfolliculaire noduli die soms gedeeltelijk, soms geheel zijn afgekapseld. In de noduli bevinden zich vaak haemorrhagiën en calcificaties. Een uitgebreide fibrose en infiltratie van mononucleaire cellen (voornamelijk lymfocyten en plasmacellen) is aanwezig, voorts zijn kiemcentra gevormd.

3.3.1.4. Pathogenese

De oorzaak van het ontstaan van dit struma is nog steeds niet opgehelderd. Wel zijn er een aantal factoren bekend die ieder apart of tezamen van invloed zijn op het ontstaan van deze vorm van schildkliervergroting.

Het euthyreote multinodulaire struma komt vaak familiair voor en in een groot aantal gevallen is de onderliggende oorzaak een nog niet aan te tonen of incomplete dyshormonogenese (Hennemann 1979). Een erfelijke factor als oorzaak is hierbij

minder duidelijk dan bij de ziekte van Graves. Uit sommige onderzoeken is echter wel gebleken, dat een erfelijkheidsfactor mede een rol speelt (Malamos e.a. 1965, Hennemann 1979). Opvallend is dat bij de zuidelijke Ieren, al of niet wonend in Ierland, deze vorm van struma zeer frequent voorkomt (Taylor 1978).

De meest waarschijnlijke theorie over het ontstaan van de schildkliervergroting is een voortdurend of intermitterend tekort aan schildklierhormoon, waardoor een verhoogde TSH productie door de hypofyse plaatsvindt (Marine 1924). Dit tekort aan schildklierhormoon kan door een aantal oorzaken ontstaan.

1. een tekort aan jodium

Een tekort aan jodiuminname is de belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van struma (Kelly en Snedden 1960).

Tijdens de zwangerschap zien we vaak een schildkliervergroting, mogelijk ten gevolge van een relatieve jodiumdeficiëntie, veroorzaakt door verhoogde jodiumuitscheiding door de nieren (Aboul-Khair e.a. 1964). Een tekort aan jodium kan echter ook ontstaan tijdens de lactatie periode, met name wanneer de jodiuminname suboptimaal is (Weaver e.a. 1960).

Overigens is de jodiumdeficiëntie zeker niet de enige oorzaak voor het ontstaan van een struma, zoals blijkt uit de onderzoeken van Astwood e.a. (1960) en Oddie e.a. (1970).

2. Strumaverwekkende stoffen ("goitrogenen")

Ook kan een tekort aan schildklierhormoon ontstaan door strumaverwekkende stoffen (goitrogenen), die met het voedsel worden ingenomen. De werking van de goitrogenen bestaat uit het remmen van de schildklierhormoon synthese.

De pionier op het gebied van onderzoek naar strumaverwekkende stoffen is McCarrison (1906). Hij toonde in een klinische studie aan, verricht in enkele bergdorpen in de Himalaya, dat drinken van verontreinigd water leidde tot vergroting van de schildklier.

Goitrogenen komen onder andere voor in koolsoorten, in koemelk, maar kunnen ook door *Escherichia Coli* worden geproduceerd. De werkzame stof is een glucoside van 1, 2 hydroxy-3 butenyl-isothiocyanaat (het progoitrin) dat wordt omgezet in 1, 5 vinyl-2 thio-oxazolidon (goitrin).

Ook andere strumaverwekkende stoffen zijn beschreven, zoals calcium (Taylor 1954), halogenen die competitief werken met jodium (Wilson 1941) en het para-aminosalicylzuur (PAS) vroeger vaak gebruikt bij de behandeling van tuberculose, welke de organificatie van jodium in de schildklier remmen (Hamilton 1953).

Ook walnoten en sojabonen (Sharpless e.a. 1939) hebben een strumatogeen effect. Thyreostatica zijn goitrogenen bij uitstek.

Het is onbekend of auto-immuunmechanismen bijdragen tot het ontstaan van de schildkliervergroting bij het sporadisch multinodulaire struma. Bij 33% van deze patiënten zijn schildklierantilichamen aanwezig (Doniach e.a. 1960).

Taylor (1953) ontwikkelde op basis van onderzoeken bij 200 patiënten een theorie over het ontstaan van het multinodulaire struma. Deze informatie is voornamelijk door middel van autoradiografisch onderzoek verkregen. De ziekte-

geschiedenis van de patiënten, tezamen met de histologische- en autoradiografische bevindingen maakte het mogelijk het natuurlijk beloop van de ziekte te reconstrueren.

Er zijn 5 stadia te onderscheiden:

In het *eerste* stadium is er een diffuse vergroting van de schildklier met versterkte vascularisatie en een gelijkmatige hyperplasie van schildklierweefsel, gekenmerkt door een diffuse zwarting op het autoradiogram.

In het *tweede* stadium zien we nog steeds een diffuse vergroting, maar alleen focale activiteit. Bij autoradiografie worden kleine zwarte gebiedjes gezien en een enkele maal blijkt al het functionerende weefsel geconcentreerd op één plaats. In het actieve gebied is het epitheel hoog en zijn de kernen groot.

In het *derde* stadium ontstaan noduli. De centra van de noduli zijn verwoest door bloedinkjes. De noduli zijn afgekapseld en onregelmatig verdeeld over de schildklier.

In het *vierde* stadium treedt resolutie op van de noduli en krijgen de noduli een cysteus karakter. Ze worden óf vervangen door een zogenaamd groot colloïdmeer óf door een groot aantal nieuwe follikels. Beide missen echter de capaciteit om een radioisotoop te concentreren.

Het *vijfde* stadium is het multinodulaire stadium dat ontstaat door een voortdurende herhaling van de voorgaande processen. Meestal zijn er één of twee noduli die een zwarting geven bij de autoradiografie. Deze noduli functioneren autonoom. Bloeding, necrose, cysteuze degeneratie, fibrose, verkalking en nieuwe follikelvorming spelen allen een rol bij het ontstaan van het uiteindelijke beeld.

Het weefsel is voorts in dit stadium zodanig veranderd, dat het ongevoelig is geworden voor TSH.

Miller e.a. (1967) konden echter bij hun onderzoeken, eveneens verricht met autoradiografie, geen aanwijzingen vinden voor een gemeenschappelijke origine van functionerende en niet functionerende noduli zoals de bovengenoemde theorie suggereert.

CHIRURGISCHE ASPECTEN VAN DE STRUMECTOMIE

4.1. Chirurgische anatomie

De schildklier ontstaat uit de 1e en 2e kieuwboog en bestaat uit 2 kwabben door een isthmus met elkaar verbonden. De normale schildklier weegt ongeveer 30 gram. Bij 40-80% van de mensen wordt een lobus pyramidalis gevonden die zich meestal vanuit het linker deel van de isthmus naar craniaal uitstrekt. De klier ligt net iets onder het cricoïd en bedekt de 2e, 3e en 4e trachearing. De schildklier wordt lateraal begrensd door de arteriae carotides communes en de muscoli sternocleidomastoïdei. De voorzijde wordt begrensd door het platysma, de musculus sterno-hyoïdeus en musculus sterno-thyreoïdeus en aan de achterzijde ligt de trachea. (Anson en McVay 1971).

4.1.1. Vaatvoorziening

De schildklier is een van de rijkst gevasculariseerde organen van het lichaam. Beide schildklierkwabben worden ieder door twee arteriën gevoed en wel de arteria thyreoïdea superior en de arteria thyreoïdea inferior. Een enkele maal is er een arteria thyreoïdea ima die direct vanuit de aorta of de arteria anonyma naar de onderpool van de isthmus gaat. De arteria thyreoïdea superior stamt beiderzijds uit de arteria carotis externa ter plaatse van de bifurcatie van de arteria carotis communis en loopt naar de bovenpool van de schildklierkwab. De arteria thyreoïdea inferior is zowel links als rechts de belangrijkste tak van de truncus thyreocervicalis en loopt aan beide zijden onder de arteria carotis communis door naar het middengedeelte van een schildklierkwab. De arteriën, die de schildklier verzorgen, vormen zowel extra- als intraglandulair met talrijke anastomosen een bepaalde samenhang. Er is bovendien een uitgebreide anastomoserig met de arteriën die de pharynx, de trachea en de oesophagus verzorgen, zodat zelfs na afbinden van de vier hoofdarteriën een ruime vascularisatie van de schildklier blijft bestaan (De Quervain en Curtis 1930).

De veneuze drainage van de schildklier vindt plaats via tal van venen, waarbij vele anatomische variaties voorkomen. De vena thyreoïdea superior wordt beiderzijds aangetroffen in het verloop van de gelijknamige arterie. De venen monden uit in de vena facialis of de vena jugularis interna. Aan de laterale zijde van de schildklier vindt men de vena thyreoïdea media die direct in de vena jugularis interna uitmondt. De vena thyreoïdea inferior verloopt niet samen met de arteria thyreoïdea inferior

maar verlaat de onderpool van het thyreoïd in één of meerdere takken. Ze vormen soms een plexus van venen die uitmonden in de vena jugularis interna of vaak direct in de vena anonyma. De imavenen draineren de isthmus en monden uit in de linker vena anonyma. Ook hier vormen de venen, net als bij de arteriële vaatvoorziening een uitgebreid intra- en extraglandulair vaatnet, die veelal aan de ventrale zijde van de schildklier anastomoserend.

4.1.2. *Lymphedrainage*

In het algemeen kan gesteld worden dat de lymfevaten de venen vergezellen. Contrast vloeistof, ingespoten in de isthmus van de schildklier, draineert naar de mediastinale lympheklieren en naar de zogenaamde "Delphian nodes", ter hoogte van het cricoïd en het thyreoïd. Het midden en caudale deel van de schildklierkwabben heeft de lymphedrainage langs de tracheo-oesophageale groeve. Contrast vloeistof, ingespoten in de bovenpool van de schildklier, draineert echter direct naar de laterale halsklieren langs de vena jugularis interna.

Een meer gedetailleerde beschrijving van de anatomie van het lymphedrainagesysteem van de schildklier wordt hier verder achterwege gelaten, omdat dit slechts voor de chirurgische behandeling van maligne aandoeningen van belang is.

4.1.3. *Omliggende belangrijke structuren*

In de schildklierchirurgie is het bekend zijn met de ligging van nervus recurrens, de nervus laryngeus superior, de bijschildklieren en de cervicale nervus sympathicus ten opzichte van de schildklier, van essentieel belang.

De *nervi recurrentes* ontspringen uit de nervus vagus. De rechter nervus recurrens buigt om de arteria subclavia en de linker nervus recurrens om de aortaboog. Vervolgens buigen ze terug naar de hals juist lateraal van de tracheo-oesophageale groeve, waarna ze tussen het cricoïd en het thyreoïd de larynx binnendringen om de intrinsieke larynx musculatuur te innervieren (Sedgwick 1974). De ligging van de nervus recurrens ten opzichte van de arteria thyreoïdea inferior is vrij constant. De zenuw loopt meestal dorsaal (50%) of ventraal (20-40%) van de arterie. Slechts in ongeveer 1% van de gevallen ontspringt de rechter nervus recurrens direct hoog craniaal uit de nervus vagus (Holt e.a. 1977).

De externe tak van de *nervus laryngeus superior* ligt dicht tegen de arteria thyreoïdea superior aan en buigt vlak boven de bovenpool van de schildklier af naar de musculus crico-thyreoïdeus en is zoals bekend van belang voor het stembereik.

De *bijschildklieren*, meestal vier in getal, liggen in de regel aan de achterzijde van de schildklierkwabben. De typische localisatie van de bovenste bijschildklieren is ter hoogte van de onderrand van het cricoïd in de groeve tussen schildklier en pharynx. De onderste bijschildklieren worden meestal gevonden ter hoogte van de derde of vierde trachearing tegen de onderpool van de schildklierkwab en onder de kruising van de arteria thyreoïdea inferior en nervus recurrens. In ongeveer 10% van de

gevallen liggen de onderste bijschildklieren in het thymusweefsel of in de geïnvolueerde resten ervan (Bruining 1971).

De *cervicale nervus sympathicus* ligt dicht tegen de arteria thyreoïdea inferior aan. Het te lateraal onderbinden van de arterie kan de nervus sympathicus laederen waardoor het syndroom van Horner kan optreden.

4.2. Operatietechniek

4.2.1. Inleiding

In het algemeen bestaat de chirurgische behandeling van goedaardige afwijkingen van de schildklier uit een enkel of dubbelzijdige subtotale lobectomie.

De mortaliteit van een subtotale strumectomie is vrijwel nihil. De operatieve morbiditeit is minder dan 5% (Edis 1979). Deze bestaat voornamelijk uit nabloedingen, wondinfecties, nervus recurrens laesies en hypoparathyreoïdie, waarvan de laatste twee passagère of permanent kunnen zijn.

Bij een goed uitgevoerde standaard techniek kunnen deze complicaties tot een minimum beperkt blijven. De zogenaamde "step-by-step" techniek die door ons werd gevolgd, bij de in dit onderzoek beschreven patiënten, is voor een groot deel ontleend aan de pioniers van de schildklierchirurgie, Kocher (1918) en Lahey (1949).

4.2.2. Subtotale lobectomie

Een gouden regel in de chirurgie is dat een goede expositie onontbeerlijk is voor het verrichten van een betrouwbare ingreep. Daarom dient een patiënt die een schildklieroperatie ondergaat in een juiste positie op de operatietafel gelegd te worden. De operatietafel wordt daartoe in 15°-30° antitrendelenburg gedraaid. Een klein kussentje of een opgerolde handdoek wordt tussen de schouders geplaatst om een maximale hyperflexie van de hals te verkrijgen. Voor de huidincisie gebruiken wij de kraagsnede volgens Kocher. De incisie verloopt boogvormig en ligt bij overstreckte hals 2 vingers breed boven het jugulum tussen beide venae jugulares. De incisie dient symmetrisch te zijn. Bij een groot struma is het raadzaam iets hoger te incideren. Door middel van een zijden draad kan de lijn van de huidincisie worden afgedrukt. Na de huidincisie worden subcutis en platysma scherp gekliefd en tezamen met de huid, de subcutis en het platysma als één flap naar craniaal en caudaal ontwikkeld (craniaal tot aan het thyreoïd en caudaal tot aan het manubrium sterni). De muscoli sternocleidomastoïdeï worden losgemaakt van de korte halsmusculatuur, waarna beide korte halsspieren worden gekliefd. Dit geschiedt ter hoogte van het cricoïd om de innervatie van de korte halsspieren te sparen en daardoor met name het hoge tonenbereik van de stem te waarborgen.

Vervolgens wordt overgegaan tot het mobiliseren van één van de schildklierkwabben. De vena thyreoïdea media wordt onderbonden en gekliefd. De carotisloge wordt geopend, de arteria carotis communis naar lateraal getrokken en de schildklierkwab wordt voorzichtig naar antero - mediaal omgeklapt. De arteria thyreoïdea inferior wordt opgezocht en geteugeld. Onderbinden vindt pas plaats

nadat de nervus recurrens is geïdentificeerd, aangezien er sprake kan zijn van een niet recurrende nervus "recurrens" die met de arterie meeloopt (Humphreys 1972). In dit stadium kunnen de onderste bijschildklieren geïdentificeerd worden. Deze liggen meestal dichtbij de kruising van de arteria thyreoidea inferior en nervus recurrens (Bruining 1971). Er wordt dan overgegaan tot mobiliseren van de bovenpool van de schildklierkwab. De arteria thyreoidea superior wordt veelal tegelijk met de begeleidende vene onderbonden. Dit gebeurt dicht op de bovenpool om de nervus laryngeus superior te sparen. De bovenste bijschildklier die meestal postero-lateraal ter hoogte van het bovenste één derde deel van de schildklierkwab ligt kan dan geïdentificeerd worden. Vervolgens wordt de onderpool verder vrijgeprepareerd door het onderbinden van de imavenen. Tenslotte wordt de isthmus vrijgeprepareerd van de trachea en tussen twee klemmen gekleefd.

Afhankelijk van de schildklieraandoening waarvoor operatie plaatsvindt dient nu besloten te worden hoeveel schildklierweefsel achtergelaten zal worden. In het algemeen zal bij een euthyreoot multinodulair struma en een toxisch multinodulair struma meer weefsel achtergelaten worden dan bij de ziekte van Graves (hoofdstuk 6.2.2.).

Markeringsklemmen worden geplaatst in het schildklierkapsel waarbij men zich opnieuw realiseert waar de nervus recurrens en de bijschildklieren zich bevinden. Het schildklierweefsel wordt daarna boven de markeringsklemmen verwijderd. Reconstructie van de schildklierrest en hemostase vindt daarna plaats door het laterale kapsel aan het mediale kapsel te hechten. Na hemostase wordt de hals iets geflecteerd om de korte halsmusculatuur beter te approximeren en te hechten. Twee ventieldraintjes worden in het operatieterrein achtergelaten. Tenslotte wordt het platysma gehecht en de huid gesloten met een voortlopende intracutane hechting.

4.3. Indicaties voor chirurgische therapie

In het Academisch Ziekenhuis "Dijkzigt" wordt in het algemeen de indicatie voor chirurgische behandeling van een schildklierafwijking gesteld na overleg tussen de afdeling Inwendige Geneeskunde en de afdeling Heelkunde.

Aangezien er meerdere behandelingsmogelijkheden zijn kan de persoonlijke visie van de arts een rol spelen bij het al of niet chirurgisch behandelen van een schildklierafwijking. Toch zijn er voor een aantal ziektebeelden duidelijke objectieve criteria vast te stellen voor operatieve behandeling.

Maligniteiten van de schildklier komen eigenlijk altijd voor operatieve therapie in aanmerking. Behandeling van deze aandoening wordt in deze discussie verder buiten beschouwing gelaten.

Benigne zwellingen van de schildklier, zoals onder andere kunnen voorkomen bij hyperthyreoïdie en het euthyreoot multinodulaire struma, kunnen eveneens in aanmerking komen voor chirurgische behandeling.

Alleen de indicaties voor chirurgische behandeling voor *die* schildklierafwijkingen die in hoofdstuk 3 zijn beschreven, zullen hier besproken worden.

4.3.1. *Hyperthyreoïdie*

Ten aanzien van de indicatie voor chirurgische behandeling van de hyperthyreoïdie bestaat geen uniformiteit van opinie. Selectieve behandeling naar de aard van hyperthyreoïdie lijkt het meest zinvol. In hoofdstuk 3 zijn 2 schildklierziekten, waarbij hyperthyreoïdie voorkomt, onderscheiden.

Deze schildklierziekten zijn:

- de ziekte van Graves
- het toxisch multinodulaire struma

In het algemeen gesteld staan ons drie behandelingsmogelijkheden van hyperthyreoïdie ter beschikking, te weten:

- behandeling met thyreostatica, al of niet gecombineerd met schildklierhormoon-suppressie
- toediening van een therapeutische dosis radioactief jodium
- strumectomie

4.3.1.1. *Ziekte van Graves*

De keuze voor een bepaalde behandeling bij de ziekte van Graves is gecompliceerd. De drie therapeutische mogelijkheden zijn alle redelijk effectief, doch hebben ook ieder hun bezwaren.

Van de medicamenteuze therapie is bekend dat slechts bij circa de helft van de patiënten een blijvend goed resultaat verkregen wordt (Hennemann 1970).

Behandeling met radioactief jodium¹³¹ leidt altijd tot verbetering, waarbij echter een zeer hoog percentage (50-70%) van de patiënten circa 10 jaar na de behandeling hypothyreoot wordt.

Operatieve therapie heeft een klein recidief percentage (4-12%) (Hedley e.a. 1970, Klementsich e.a. 1979), maar de mogelijkheid van complicaties dient in aanmerking genomen te worden. De eventuele chirurgische complicaties zijn onder andere: nervus recurrens beschadiging in 0.1-2% van de gevallen en hypocalcaemie ten gevolge van beschadiging van de parathyreoïden in 0.3-6% van de gevallen (Veen en van Vroonhoven 1979).

Tenslotte is beschreven dat er een kans is op het ontstaan van een hypothyreoïdie in 30-40% van de gevallen na strumectomie (Van Welsum e.a. 1976). Alleen in IJsland ligt dit percentage aanzienlijk lager, waarschijnlijk door de hoge jodiuminname in dat gebied (Thodleifsson e.a. 1975).

4.3.1.2. *Het toxisch multinodulaire struma*

Ook het toxisch multinodulaire struma behoeft chirurgische behandeling. Medicamenteuze behandeling is vaak niet succesvol, vooral niet als het struma groot is (Hennemann 1970). Bij de grote struma's geeft de toediening van radioactief jodium¹³¹ vaak onbevredigende resultaten omdat een te hoge dosis radioactiviteit

nodig is om de symptomen te doen verdwijnen. Tevens duurt het te lang voordat de behandeling effectief is en reductie in grootte van het struma meestal teleurstellend is. Behalve voor de kleine nodulaire struma's zijn er dus van de medicamenteuze en radioactief jodium¹³¹ behandeling geen goede resultaten te verwachten. De chirurgische behandeling, dat wil zeggen dubbelzijdige subtotale strumectomie heeft dus de voorkeur.

Naar aanleiding van bovenstaande gegevens zijn er echter wel richtlijnen aan te geven, waarbij bovengenoemde nadelen van de therapie zoveel mogelijk beperkt worden. Deze richtlijnen worden dan ook in het Dijkzigt ziekenhuis gehanteerd.

1. Bij patiënten met een hyperthyreoïdie die op korte termijn zwanger willen worden, verdient strumectomie de voorkeur, gezien de geringe kans op het ontstaan van een recidief hyperthyreoïdie. Dit in tegenstelling tot na een behandeling met thyreostatica.
2. Indien er sprake is van een hyperthyreoïdie in de graviditeit en er een onderhoudsdosering met thyreostatica, te weten meer dan 10 mgr. Basolest®, noodzakelijk is dan moet een strumectomie ernstig overwogen worden.
3. Patiënten met een hyperthyreoïdie met een klein diffuus struma hebben de beste kansen op een definitieve remissie na medicamenteuze behandeling. Indien toch een recidief optreedt, wordt een dubbelzijdige subtotale strumectomie verricht.
4. Bij patiënten met een matig tot groot toxisch multinodulair struma is de eerste keus voor behandeling een strumectomie.
5. Het aanwezig zijn van sterk positieve reacties op schildklierantistoffen in het bloed geldt als secundair argument tegen een primaire operatieve behandeling. In deze gevallen zou de kans op hypothyreoïdie groter zijn dan wanneer er geen antistoffen aanwezig zijn (Irvine e.a. 1962. Van Welsum 1974).
6. Indien er actieve oogverschijnselen zijn bestaat de indruk dat deze kunnen verslechteren na operatieve therapie (Krenning en Hennemann 1979 Pers. mededeling) zodat deze patiënten medicamenteus behandeld worden.
7. Patiënten boven de 50 jaar komen in aanmerking voor behandeling met ¹³¹J, zeker als er sprake is van een verhoogd operatie risico. Indien een te hoge dosis ¹³¹J moet worden toegediend kan zelfs levenslang medicamenteuze behandeling overwogen worden.
8. Een recidief hyperthyreoïdie na strumectomie komt niet in aanmerking voor een tweede operatie gezien de zeer grote kans op een herhaald recidief (± 90%) (McLarty e.a. 1969).

4.3.2. Euthyreïdie

4.3.2.1. Het euthyreotisch multinodulaire struma

Alhoewel sommige auteurs medicamenteuze therapie met thyroxine voorstaan (ter verkleining van het struma) is toch wel gebleken dat deze zeker voor de grotere

struma's niet effectief is (Hennemann 1979). Hieruit volgt dat chirurgische behandeling vaak de voorkeur verdient en de indicatie hiertoe zal, zoals algemeen erkend, door de volgende factoren worden bepaald:

- het duidelijk groter worden van een multinodulair struma, met name wanneer er ook intrathoracale uitbreiding is
- de aanwezigheid van mechanische verschijnselen zowel objectief als subjectief in de zin van trachea- of zelfs oesophaguscompressie
- het aanwezig zijn van esthetische bezwaren; hoewel deze niet als absoluut gehanteerd zullen worden, wegen deze zeker mee in de beslissing tot operatie.

EIGEN ONDERZOEK

HOOFDSTUK 5

BESPREKING VAN DE UITVOERING VAN DE IN DIT ONDERZOEK GEBRUIKTE LABORATORIUM BEPALINGEN

5.1. Algemene bepalingen

Naast de specifieke biochemische bepalingen van de schildklierfunctie werd bij alle patiënten pre- en post-operatief algemeen biochemisch onderzoek verricht. Het betrof de volgende bepalingen: hemoglobinegehalte, de electrolyten natrium, kalium, chloor, calcium en het anorganisch fosfaat. Verder het bilirubine, de alkalische fosfatase, het kreatinine, het ureum, het totaal eiwit gehalte en het eiwit spectrum.

5.2. Biochemisch schildklierfunctie onderzoek

De specifieke biochemische schildklierbepalingen werden verricht in het laboratorium voor Endocrinologie van de afdeling Inwendige Geneeskunde III. Hieronder vielen de bepalingen van het T_4 , het T_3 , het reverse T_3 , de T_3 -harsopname en de bepaling van het TSH-gehalte in het bloed. De hierboven genoemde laboratorium bepalingen worden hieronder nader toegelicht.

5.2.1. *Thyroxine (T_4)*

De bepaling van het serum T_4 -gehalte gebeurde door middel van een radio-immunologische techniek volgens het dubbelantilichaam principe (Visser e.a. 1975). Deze methode, welke bij ons onderzoek is gehanteerd, heeft een goede correlatie met de elders veel gebruikte competitieve eiwitbindingsanalyse zoals door Murphy (1965) is beschreven.

De normaalwaarden liggen tussen de 60 en 160 nmol/liter.

5.2.2. *3, 3', 5 tri-jodothyronine (T_3)*

Het serum T_3 -gehalte werd bepaald met de radio-immunologische techniek volgens het dubbelantilichaamprincipe (Docter e.a. 1972).

De normaalwaarden variëren tussen de 1.23 en 3.15 nmol/liter.

5.2.3. 3, 3', 5' tri-jodothyronine (reverse T_3 , rT_3)

Het reverse T_3 -gehalte werd eveneens door middel van een radio-immunoassay bepaald zoals beschreven door Visser e.a. (1977). Publicaties uit enkele laboratoria betreffende het rT_3 tonen aan dat er verschillen bestaan omtrent de gemiddelde serum rT_3 -waarden bij gezonde individuen (Chopra 1974, Meinhold e.a. 1975). In dit laboratorium variëren de normaalwaarden tussen de 0.15 en 0.52 nmol/liter.

5.2.4. T_3 -harsopname

De T_3 -harsopnamebepaling, als indirecte maat voor de hoeveelheid vrij TBG, werd verricht met behulp van de zogenaamde "Triosorb kit". (Abbott Laboratories, Chicago).

De normaalwaarden variëren tussen 22 en 33%.

5.2.5. FT_4I , FT_3I en FrT_3I

Steeds zijn de bepalingen van de serum T_4 -concentratie, serum T_3 -concentratie en serum rT_3 -concentratie gecombineerd met bepaling van de T_3 -harsopname.

De bepaling van de T_3 -harsopname heeft als indirecte maat van de T_4 -, T_3 - of rT_3 -spiegel slechts betrekkelijke waarde. Zij houdt direct verband met de hoeveelheid *vrij TBG* en ontleent haar betekenis vooral aan de combinatie met de T_4 -, T_3 - en rT_3 -bepaling.

Op theoretische gronden is het mathematisch product van de uitslagen van de T_3 -harsopname en de T_4 -, T_3 - of rT_3 -bepaling een maat voor het vrije, niet aan TBG gebonden T_4 -, T_3 - of rT_3 . (FT_4I , FT_3I en FrT_3I) (Clark en Horn 1965). De FT_4I , FT_3I of FrT_3I wordt uitgedrukt in arbitraire eenheden, en geeft een indruk over de hoeveelheid vrij T_4 , vrij T_3 of vrij rT_3 . Het gebruik van de FT_4I , de FT_3I en de FrT_3I biedt, in situaties waarin de TBG-concentratie in het bloed belangrijk afwijkt van de norm, zoals onder andere in de graviditeit of tijdens het gebruik van orale contraceptiva, voordelen boven de T_4 -, T_3 - en rT_3 -bepaling alleen (Van Kersen e.a. 1972).

Als grenzen van normaal van de FT_4I in dit laboratorium geldt 18 tot 38. Voor de FT_3I 0.37 tot 0.69. Voor de FrT_3I 5.01-8.13.

5.2.6. TSH

Het TSH-gehalte van het serum werd eveneens bepaald met behulp van een radio-immunologische techniek, een dubbel antilichaam methode volgens Odell e.a. (1972).

De normaalwaarden gehanteerd in ons laboratorium zijn kleiner of gelijk aan 4.9 mU/liter.

Aangezien in controlegroepen is gebleken dat, in circa 10-20% basale TSH-waarden worden gevonden die onder de bepalingsgrens liggen ($< 0,1$ mU/l), hebben alleen normale of verhoogde basale TSH-waarden diagnostische betekenis.

De Δ -TSH-waarden, verkregen na toediening van TRH (hoofdstuk 6.2.1.) zijn voor-

namelijk afhankelijk van leeftijd en geslacht. De normaalwaarden die in dit laboratorium gehanteerd worden zijn (Klijn e.a. 1980):

vrouwen	20-40 jaar	8.1-38.7 mU/liter
	41-60 jaar	7.1-16.0 mU/liter
	61-72 jaar	4.9-14.0 mU/liter
Mannen	≥ 20 jaar	6.1-13.1 mU/liter

5.3. Immunologisch schildklieronderzoek

5.3.1. Schildklierantilichamen tegen thyreoglobuline en cytoplasma

Het onderzoek van het bloed op antilichamen tegen schildklierweefsel werd uitgevoerd in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis. Hierbij werd gebruik gemaakt van deimmunofluorescentietechniek, de Boydentest en de complementbindingsreactie. Met de sera, waarin antistoffen aantoonbaar waren, zoals aangetoond met immunofluorescentie werden de Boydentest en de complementbindingsreactie uitgevoerd. Door middel van de Boydentest (Boyden 1951) kunnen de thyreoglobulineantilichamen worden aangetoond. Met behulp van de complementbindingsreactie kunnen onder andere antilichamen tegen de microsomale fractie van de schildklier worden aangetoond.

5.4. Nucleair geneeskundig schildklieronderzoek

De schildklierscanning werd verricht op de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Gebruik werd gemaakt van het radioactief Technetium (^{99m}Tc Pertechnetaat). Aan iedere patiënt werd steeds 20 minuten voorafgaande aan de scanning intraveneus 500 microCurie Na ^{99m}Tc 04 toegediend. Voor het maken van een schildklierscan werd gebruik gemaakt van een Siemens Scintimat 2H Scanner. De gebruikte collimator was van het type T I, waarvan de brandpuntafstand 10 cm bedroeg. Tijdens de scanning werd er voor gezorgd dat de schildklier precies in het brandpunt van de collimator lag.

5.5. Histologisch onderzoek van het schildklierweefsel

Het histologisch onderzoek van het verwijderde schildklierweefsel werd verricht op de afdeling Pathologische Anatomie. In de histologische preparaten werd met name gezocht naar kenmerken van auto-immuniteit. Diffuse en haardvormige lymfocyttaire infiltratie werd in een getal van 0 tot 3 semikwantitatief vastgesteld. Voorts werd er speciaal gelet op de aanwezigheid van focale thyreoiditis, van plasmacellen en van kiemcentra (Van Welsum e.a. 1974). Ter verduidelijking dient het volgende te worden opgemerkt:

a. diffuse infiltratie

Hieronder werd verstaan, interstitiële infiltratie op vele plaatsen in het weefsel

waarbij het infiltraat onregelmatige uitlopers tussen individuele follikels vertoont. De kwantificering was afhankelijk van de uitgebreidheid van het infiltraat in de onderzochte coupe.

b. haardvormige infiltratie

Hieronder werd verstaan, grotere goed omschreven infiltraten tussen de follikels of aan de rand van de noduli.

Voor de kwantificering van a. en b. geldt:

0 = geen infiltraat

1 = sporadische aanwezigheid van infiltratie

2 = regelmatig verspreid door de schildklier wordt infiltratie gevonden

3 = talrijke infiltraties.

c. Van locale thyreoïditis werd gesproken wanneer kleine en middelgrote lymfocyten duidelijk binnengedrongen leken te zijn in het epitheel van de follikels, gepaard gaande met tekenen van verval van het schildklierepitheel zoals desquamatie van het epitheel in het lumen. Locale thyreoïditis gaat in een aantal gevallen gepaard met de vorming van de zogenaamde Askanazy cellen in de aangetaste follikels, dit zijn grote cellen met veel eosinofiel cytoplasma.

d. plasmacellen

De aanwezigheid van plasmacellen werd genoteerd indien deze regelmatig verspreid tussen de lymfoïde cellen voorkwamen. Bij het voorkomen van een enkele plasmacel in het preparaat werd als eindindruk "afwezig" opgegeven.

e. kiemcentra

Hieronder werd verstaan, haardvormige infiltraten bestaande uit een centrum van reticulumcellen, lymfoblasten en/of plasmoblasten omgeven door een zoom van kleine lymfocyten.

BESPREKING VAN DE ONDERZOCHE PATIENTEN EN HET ONDERZOEKSCHEMA

6.1. De onderzochte patiënten

Het onderzoek is gestart in mei 1977 en afgesloten in oktober 1979. In deze periode werden 67 patiënten, die geopereerd zijn aan de schildklier, in het onderzoekschema opgenomen. Alleen de patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma en de patiënten met een hyperthyreoïdie ten gevolge van de ziekte van Graves of ten gevolge van een toxisch multinodulair struma werden in het onderzoek betrokken. Deze 3 schildklierziekten kwamen voor het onderzoek in aanmerking omdat het benigne afwijkingen betroffen, waarbij een zelfde chirurgische behandeling wordt uitgevoerd. Tevens leek het verantwoord om deze patiënten na de operatie, mits goed gecontroleerd, behandeling met schildklierhormoon te onthouden, zodat geen factoren van buiten af het onderzoek konden beïnvloeden. Eveneens is er een controlegroep van patiënten in het onderzoek opgenomen.

A. Controle-groep

De invloed van narcose en operatie op de schildklierhormoonspiegels in het bloed is in vele publicaties aangetoond (Burr e.a. 1975, Hagenfeldt e.a. 1979, Kehlet e.a. 1979). Met name de extrathyreoïdale productie van het metabool meest actieve hormoon T_3 is verminderd en gaat tegelijkertijd met verhoogde serum spiegels van rT_3 gepaard (hoofdstuk 2.1.3.). Ook bij een veranderd voedselpatroon (b.v. nuchter houden van de patiënt) wordt ditzelfde fenomeen gezien (Vagenakis e.a. 1975, Visser e.a. 1978).

In het licht van deze wetenschap werd in dit onderzoek een controlegroep van patiënten opgenomen, waarin de invloed van narcose, operatie, het immobiliseren en het nuchter houden op de serum concentratie van de schildklierhormonen werd nagegaan en vergeleken met de patiëntengroepen die aan de schildklier waren geopereerd.

Voor de controlegroep werden patiënten uitgezocht die onder algehele narcose geopereerd zouden worden voor varices. Alle patiënten gaven, evenals de schildklierpatiënten, toestemming voor het onderzoek.

De gekozen controlegroep is qua operatietrauma vergelijkbaar met een strumectomie. Enkele argumenten voor de keuze van de controlegroep zijn:

- net als bij de schildklierpatiënten betreft het hier vaker vrouwen dan mannen
- de operatieduur is bij dubbelzijdige varices operaties vergelijkbaar met die van een schildklieroperatie
- de diepte van de narcose is eveneens vrijwel gelijk
- net als bij een schildklieroperatie hoeft tijdens de operatie in principe geen bloed gegeven te worden
- beide groepen worden de dag na operatie gemobiliseerd
- de patiënten worden in beide groepen na de operatie ongeveer evenlang nuchter gehouden
- de periode van hospitalisatie voor beide patiëntengroepen is vrijwel gelijk

De controlegroep bestond uit 9 patiënten. Zeven vrouwen en 2 mannen. De gemiddelde leeftijd was 43 jaar (± 16).

Behoudens uiteraard de schildklierscan was het pre-operatieve schildklieronderzoek en het directe post-operatieve onderzoek gelijk aan de onderzoeken die verricht zijn bij de schildklierpatiënten.

Tijdens de operatie werd er zorg voor gedragen dat de huid niet werd geïjodeerd.

Aangezien het voornamelijk ging om informatie over de veranderingen in concentratie van de schildklierhormonen, betrekkelijk kort na de operatie, werd deze groep van patiënten nog éénmaal gecontroleerd, 1 maand na ontslag. Hierbij werd eenzelfde onderzoek verricht als op de 8e post-operatieve dag.

B. Ziekte van Graves

Er waren 24 patiënten met de ziekte van Graves. Het betrof 19 vrouwen en 5 mannen. De gemiddelde leeftijd was 35 jaar (± 11).

C. Het toxisch multinodulaire struma

Dertien patiënten werden geopereerd in verband met een toxisch multinodulair struma, 11 vrouwelijke patiënten en 2 mannelijke patiënten. De gemiddelde leeftijd bedroeg 53 jaar (± 11).

D. Het euthyreotisch multinodulaire struma

De grootste groep bestond uit de groep patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma ($n = 30$). Er waren 20 vrouwen en 10 mannen. De gemiddelde leeftijd was 52 jaar (± 13).

De patiënten met schildklierziekten zijn allen geanalyseerd op één van de afdelingen voor Inwendige Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis "Dijkzigt" te Rotterdam en zijn vervolgens naar de afdeling Heelkunde verwezen voor operatieve behandeling. De hyperthyreotische patiënten zijn allen voorbehandeld met thyreostatica en schildklierhormoon substitutie (30 à 40 mgr. carbimazol en 50 tot 100 mgr. Thyranon® dd.).

6.2. Uitvoering van het onderzoek

6.2.1. Het pre-operatief onderzoekschema

Op de dag voor operatie werd een algemeen lichamelijk- en laboratorium onderzoek verricht. Naast de bloedgroep en het hemoglobine werd het calcium, het fosfaat, het kreatinine, het ureum, het totaal eiwit en het albumine in het serum bepaald met behulp van een Technicon SMA 12/60 autoanalyzer, welke in gebruik is in het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium van het Academisch Ziekenhuis "Dijkzigt".

Daarnaast werd ook een specifiek biochemisch onderzoek verricht met betrekking tot de schildklierfunctie. Bepaald werden het T_4 , het T_3 , het rT_3 en de T_3 -harsopname.

Bij alle patiënten met de ziekte van Graves werden tevens de auto-antilichamen tegen thyreoglobuline en schildkliercytoplasma bepaald.

Alle patiënten ondergingen een TRH-test. De TRH-test werd volgens een standaardmethode uitgevoerd. De volgende techniek werd gebruikt. De patiënt mocht in de vroege ochtenduren een licht ontbijt nuttigen. Om 11.00 uur werd de patiënt één uur bedrust voorgeschreven. Een intraveneuze catheter (Venflon®) werd hierna in een armvene ingebracht. Na het inbrengen van de naald werd bloed afgenomen voor de bepaling van TSH (o monster). Hierna werd 200 μ gr TRH (Hoechst) als een bolusinjectie ingespoten, waarna de naald werd doorgespoten met een natriumheparine oplossing. Op tijdstip 20-, 30-, 60- en 120 min. werd door dezelfde naald 2cc bloed afgenomen voor TSH-bepaling. Tijdens deze gehele periode hield de patiënt bedrust en bleef verder nuchter tot aan het eind van het onderzoek.

Van alle patiënten was pre-operatief een schildklierscan aanwezig.

Bij alle patiënten werd pre-operatief op de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis "Dijkzigt" een stembandfunctie onderzoek verricht door middel van indirecte laryngoscopie.

6.2.2. De per-operatieve werkwijze

Bij alle patiënten werd een kraagsnede volgens Kocher gemaakt, waarna het platysma en de korte halsmusculatuur werden gekliefd.

De 24 patiënten met de ziekte van Graves ondergingen allen een subtotale dubbelzijdige lobectomie.

Van de patiënten met een toxisch multinodulair struma ondergingen 12 patiënten een subtotale dubbelzijdige lobectomie en één patiënt een totale hemistrumectomie.

In de groep patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma werd bij 20 patiënten een subtotale dubbelzijdige lobectomie verricht, bij 6 patiënten een subtotale hemistrumectomie en bij 4 patiënten een totale hemistrumectomie.

De techniek van deze operatie is beschreven in hoofdstuk 4.2. Bij alle patiënten werden de aanvoerende vaten onderbonden en werd gepoogd de n.recurrans en de glandulae parathyreoideae te identificeren. Indien in het operatieverslag hiervan geen melding werd gemaakt, werden deze beoordeeld als zijnde niet geïdentificeerd.

Nadat de schildklierkwab volledig was gemobiliseerd werd een deel hiervan geresceerd. De geresceerde hoeveelheid schildklierweefsel werd onmiddellijk gewogen (gewicht in grammen) en opgestuurd voor patholoog-anatomisch onderzoek. Na reconstructie van de schildklierrest werd de lengte, breedte en diepte van deze schildklierrest opgemeten met behulp van een schuifmaat (nauwkeurigheid tot 0,1 mm). Het gewicht van de schildklierrest werd berekend door lengte, breedte en diepte (in cm's) met elkaar te vermenigvuldigen. Het soortelijk gewicht van schildklierweefsel werd op $sg = 1$ gesteld. Dit getal opgeteld bij het aantal grammen geresceerd schildklierweefsel gaf het totaal gewicht van de schildklier van vóór de operatie. Indien een éézijdige ingreep werd verricht, omdat de andere schildklierhelft normaal van grootte was en normaal aanvoelde, werd het gewicht van de niet geopereerde schildklierhelft gesteld op 15 gram. (Een normale schildklier weegt gemiddeld 30 gram). In de praktijk bestaat ons beleid in de schildklierchirurgie uit het achterlaten van een zeer kleine schildklierrest ("pinktop") bij patiënten met de ziekte van Graves. Bij de patiënten met een toxisch multinodulair struma en een euthyreotisch multinodulair struma wordt een grotere schildklierrest achtergelaten ("duimtop").

6.2.3. Het post-operatief onderzoekschema

In de directe post-operatieve fase (eerste 8 dagen) werd op de eerste, derde, vijfde en achtste post-operatieve dag het serum T_4 , T_3 , rT_3 en TSH als mede de T_3 -harsopname bepaald. Tevens werd in deze periode het serum calcium, het totaal eiwit en het albumine bepaald.

In deze periode werd wederom een stembandfunctie onderzoek verricht.

Op de 8e dag (de dag van ontslag) werd opnieuw een TRH-test verricht, zoals beschreven bij het pre-operatief onderzoek.

Na ontslag vond hernieuwde controle plaats op de 22e post-operativedagen voorts 1 maand, 3 maanden, 6 maanden en 12 maanden na ontslag. Naast speciële anamnese en onderzoek werd met name informatie ingewonnen over stemveranderingen. Bij elke controle werd éénzelfde specifiek schildklieronderzoek verricht als op de 8e post-operatieve dag.

Eveneens werd een TRH-test verricht.

Bij de patiënten geopereerd in verband met de ziekte van Graves, werden de autoantilichamen tegen thyreoglobuline en schildkliercytoplasma opnieuw bepaald, en wel bij de controle 6 maanden na ontslag. De patiënten met één of twee aangetoonde autoantilichamen tegen schildklierweefsel werden als antilichaam positief beoordeeld. De patiënten zonder auto-antilichamen als antilichaam negatief.

De schildklierscans pre-operatief gemaakt en vervolgens 1, 3, 6 en 12 maanden na ontslag werden beoordeeld en het oppervlak van de uptake op de scan werd gemeten met behulp van planimetrie zoals beschreven door Smeulders e.a. (1977). Het berekende oppervlak is een maat voor de grootte van de schildklier(rest).

De histologische preparaten van de patiënten met de ziekte van Graves werden geclassificeerd en gezocht werd naar histologische kenmerken van auto-immuniteit.

Bij de patiënten met een toxisch- en euthyreotisch multinodulair struma is dit niet gedaan, omdat bij deze twee ziektebeelden is aangetoond dat er geen correlatie bestaat tussen het beloop van deze twee ziektebeelden en het al of niet aanwezig zijn van histologische kenmerken van auto-immuniteit (Van Welsum 1974). Dit zelfde geldt ten aanzien van de betekenis van eventueel circulerende auto-antilichamen tegen schildklierweefsel.

Tenslotte dient vermeld te worden dat na de operatie tot aan de 12e maand na ontslag geen van de patiënten thyreostatica of schildklierhormoon substitutie kregen.

Na de laatste controle werden de patiënten terugverwezen naar de verschillende poliklinieken voor Inwendige Geneeskunde. Er is naar gestreefd om de controle gedurende de gehele postoperatieve periode zoveel als mogelijk was, door dezelfde persoon (schrijver dezes), te laten verrichten.

Statistische bewerkingen werden uitgevoerd met behulp van de t-test volgens Student. Behalve voor de leeftijden en de schildklierrestgewichten zijn de resultaten van bepalingen in deze studie vermeld als gemiddelde \pm "standard error of the mean" (SEM).

HOOFDSTUK 7

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK IN DE *VROEGE FASE* (0e-8e DAG) NA STRUMECTOMIE

In dit hoofdstuk worden de eventuele veranderingen die optreden in de gemiddelde waarden van de schildklierhormoon indices en het serum TSH in de *vroege fase* (tot de 8e dag p.o.) na strumectomie besproken.

Alle waarden zijn opgegeven als *gemiddelde waarden van de gehele groep* op een bepaald tijdstip na de operatie. Aangezien de concentratie van de schildklierhormonen, onafhankelijk van de laboratoriumbepaling, beïnvloed wordt door onder andere het TBG (hoofdstuk 2.1.1.) geven de vrije, ongebonden hoeveelheid schildklierhormonen een betere indruk over de schildklierfunctie dan de TBG gebonden schildklierhormonen.

Zoals beschreven in hoofdstuk 5.2.6. is het product van de T_3 -harsopname en de concentratie aan schildklierhormoon een maat voor het vrije, niet aan TBG gebonden schildklierhormoon. In dit hoofdstuk zijn alle schildklierhormoon waarden opgegeven op deze geïndexeerde wijze. ("free" T_4 -index (FT_4I), "free" T_3 -index (FT_3I), "free" rT_3 -index (FrT_3I)).

Aangezien de T_3/rT_3 -ratio een indruk kan geven over de 5'-deiodinase activiteit in de perifere omzetting van schildklierhormoon (hoofdstuk 2.1.3.), is het verloop van deze ratio eveneens tegen de tijd uitgezet.

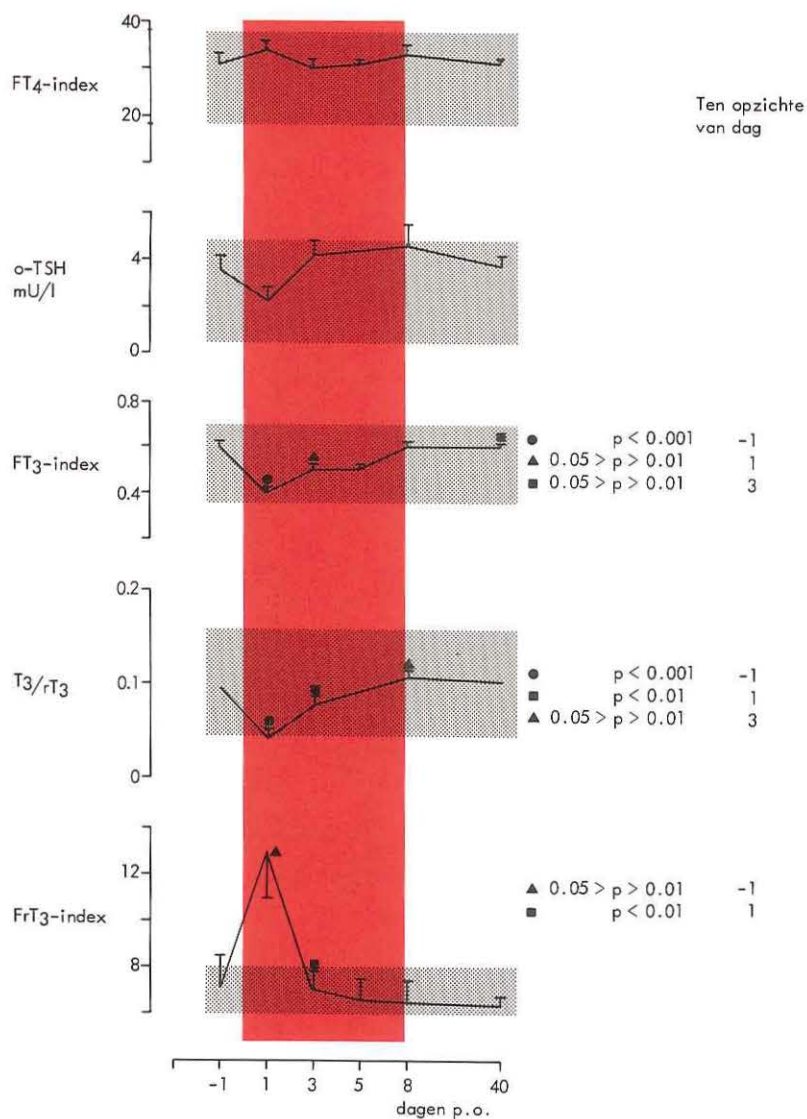
7.1. Veranderingen van de gemiddelde schildklierhormoon indices en de basale TSH in de *vroege fase* na strumectomie

7.1.1. De controlegroep

De gemiddelde vrije schildklierhormoon index is in figuur 7.1.1. weergegeven. De indices, bepaald vóór de operatie (dag-1) en na de operatie (dag 1, 3, 5, 8 en 40), van 9 patiënten die geopereerd werden voor varices, zijn met de "standard error" weergegeven. De patiënten in deze groep hadden allen een gemiddelde FT_4 -index, FT_3 -index, FrT_3 -index en basale TSH-waarde die binnen de normaal waarden vielen.

De FT_4 -index vertoonde, behoudens een lichte, niet significante stijging op de 1e dag post-operatief, geen belangrijke veranderingen in de post-operatieve fase.

De FT_3 -index daalde direct na de operatie significant ($p < 0.001$). Van de 1e naar de 3e en van de 3e naar de 8e post-operatieve dag was er een significante stijging (0.05



Figuur 7.1.1. De veranderingen van de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en het basale TSH gehalte (mU/L), in de tijd, van patiënten (n. = 9) die geopereerd zijn in verband met varices. Het rode gebied is de *vroeg fase*. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.

$> p > 0.01$). Op de 8e dag post-operatief was de FT₃I weer genormaliseerd.

De FrT₃-index was op de 1e post-operatieve dag significant gestegen ($0.05 > p > 0.01$) om vervolgens op de 3e dag post-operatief weer genormaliseerd te zijn. Hierna bleef de FrT₃I constant.

De T_3/rT_3 ratio gaf direct na de operatie een significante daling te zien ($p < 0.001$), om daarna te stijgen (1e en 3e dag post-operatief $p < 0.01$ en de 3e en 8e dag post-operatief $0.05 > p > 0.01$). De ratio vertoonde geen veranderingen meer na de 8e post-operatieve dag.

De basale TSH-waarde was op dag 1 gedaald. Deze daling is niet significant. De gemiddelde TSH-waarden op de andere dagen waren niet afwijkend van de norm. De hierboven beschreven veranderingen in de schildklierhormoonindices zijn dus ontstaan als een gevolg van "stress" (narcose, operatie, vasten) en niet door een abnormaal functioneren van de schildklierrest.

7.1.2. Ziekte van Graves

In figuur 7.1.2. zijn de veranderingen in de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en de basale TSH na strumectomie, van 24 patiënten met de ziekte van Graves, in de gehele p.o. fase weergegeven. Hier zal alleen de *vroege fase* (t/m 8e dag p.o.) worden beschouwd.

De pre-operatieve FT_4 -index viel binnen normale grenzen. Na de operatie was er een daling van de FT_4 tot aan de 8e dag post-operatief ($0.05 > p > 0.01$).

De uitgangswaarde van de FT_3 -index was verhoogd en daalde na de operatie significant. De diepste daling was rond de 3e-5e dag post-operatief ($p < 0.001$), daarna trad een geleidelijke stijging op.

De FrT_3 -index was op dag 1 significant gestegen ($p < 0.005$) om daarna te dalen, met een laagste waarde rond de 8e dag post-operatief ($p < 0.001$).

De T_3/rT_3 -ratio vertoonde een post-operatieve daling met een laagste waarde op dag 1 ($p < 0.005$). Hierna trad een geleidelijke stijging op.

De basale TSH-waarde steeg boven de normaal waarde, met op de 8e dag een waarde van 7.4 mU/l. Na de 3e dag post-operatief lag de gemiddelde basale TSH-waarde, gedurende de gehele controleperiode, boven de normaal waarde.

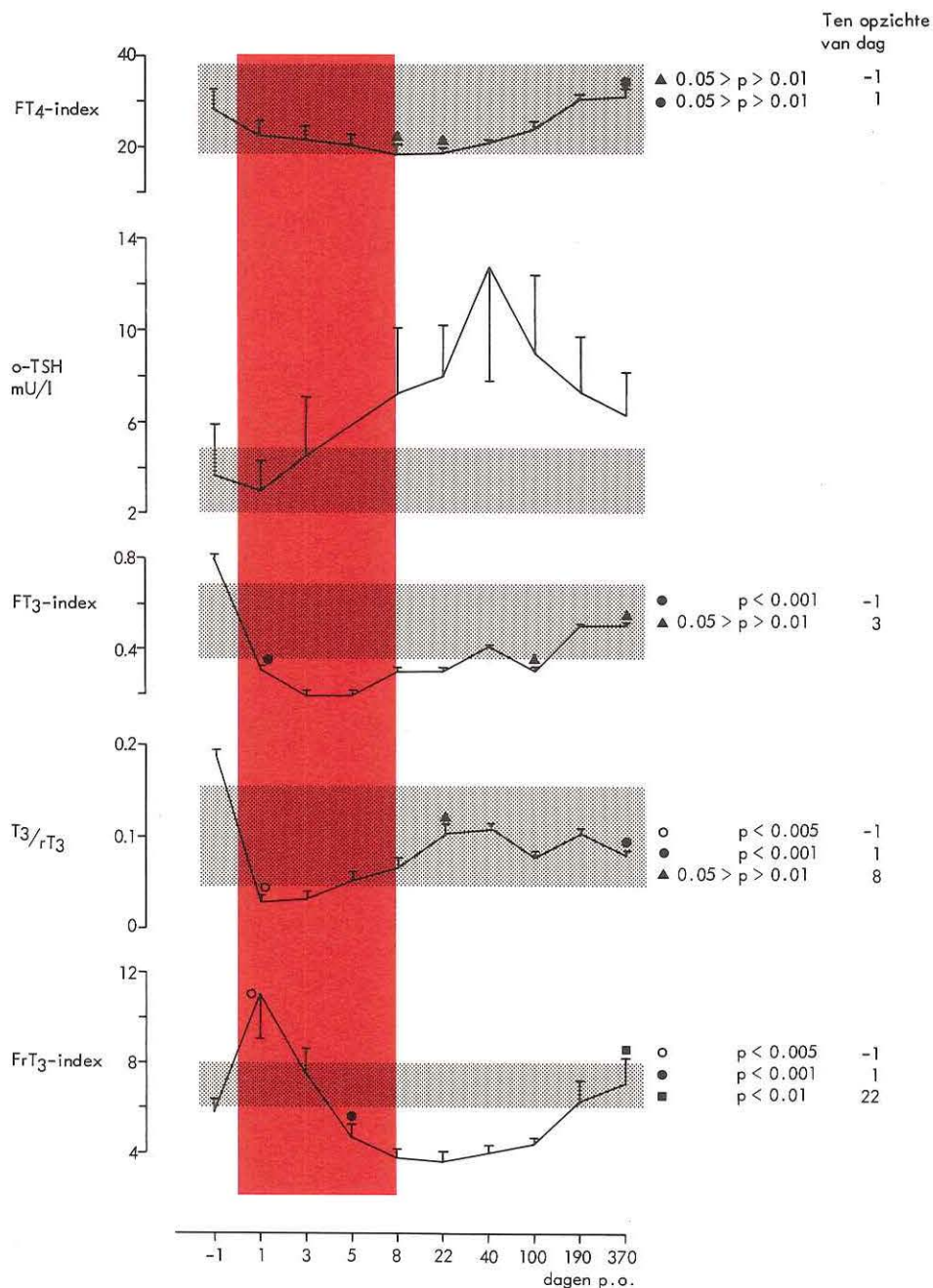
7.1.3. Het toxisch multinodulaire struma

In figuur 7.1.3. zijn de veranderingen in de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en de basale TSH na strumectomie, weergegeven van 13 patiënten met een toxisch multinodulair struma. Ook hier zullen alleen de resultaten in de *vroege fase* worden beschouwd.

De pre-operatieve FT_4 -index viel binnen de normaal grenzen. Na de operatie daalde de FT_4 -waarde om op de 8e dag nog net boven de benedengrens van de normale spreiding te vallen.

De uitgangswaarde van de FT_3 -index was verhoogd en daalde na de operatie significant. De laagste waarden werden gevonden tussen de 3e en 8e dag post-operatief ($p < 0.001$).

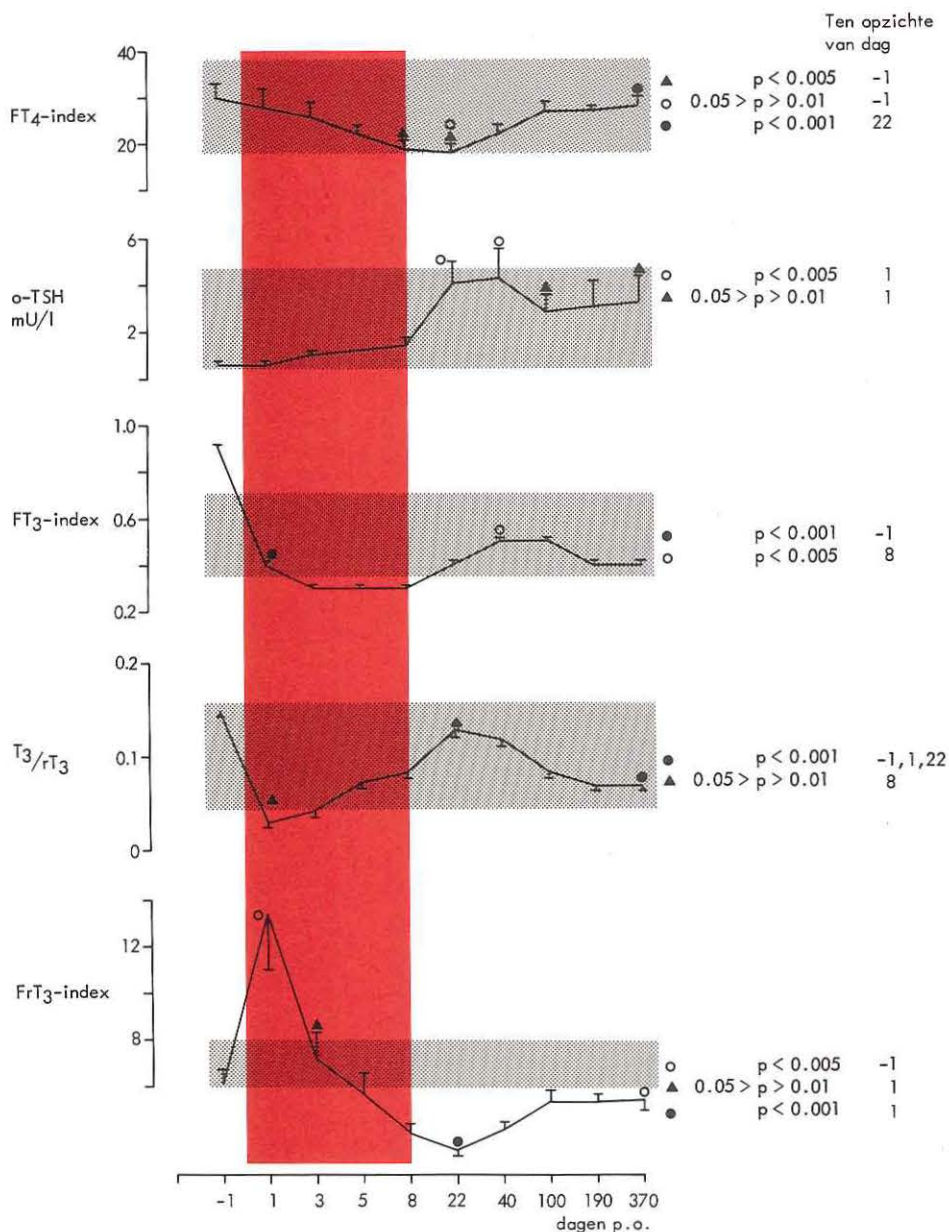
De FrT_3 -index was op de 1e p.o. dag significant gestegen ($p < 0.005$) om daarna weer te dalen.



Figuur 7.1.2. De veranderingen van de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en het basale TSH gehalte (mU/L), in de tijd, van patiënten (n. = 24) die een strumectomie hebben ondergaan in verband met de ziekte van Graves. Het rode gebied is de *vroeg fase*. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.

De T_3/rT_3 -ratio toonde een significante post-operatieve daling op de 1e dag ($p < 0.001$) om vervolgens weer te gaan stijgen.

De basale TSH-waarde steeg geleidelijk, doch niet significant; alle waarden bleven binnen de norm.



Figuur 7.1.3. De veranderingen van de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en het basale TSH gehalte (mU/L), in de tijd, van patiënten (n. = 13) die een strumectomie hebben ondergaan in verband met een toxisch multinodular struma. Het rode gebied is de vroege fase. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.

7.1.4. Het euthyreotisch multinodulaire struma

In figuur 7.1.4. zijn de veranderingen in de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en de basale TSH, na strumectomie, weergegeven van 30 patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma. Wat de *vroege fase* betreft kan het volgende worden opgemerkt.

De pre-operatieve FT_4 -index viel binnen de normale waarde. Na de operatie was er een lichte niet significante stijging rond de 3e dag post-operatief om daarna gering te dalen.

De uitgangswaarde van de FT_3 -index was normaal. Deze was op dag 1 significant gedaald ($p < 0.001$) om vervolgens gelijk te blijven tot rond de 5e dag post-operatief. Hierna trad een geringe stijging op.

De FrT_3 -index was na de operatie op dag 1 significant gestegen ($p < 0.001$) om daarna in de verdere *vroege fase* te dalen.

De T_3/rT_3 -ratio daalde de 1e dag post-operatief significant ($p < 0.001$) om daarna geleidelijk te stijgen.

De basale TSH-waarde steeg vanaf de eerste p.o. dag. De waarde op de 8e p.o. dag was echter niet significant hoger dan de uitgangswaarde.

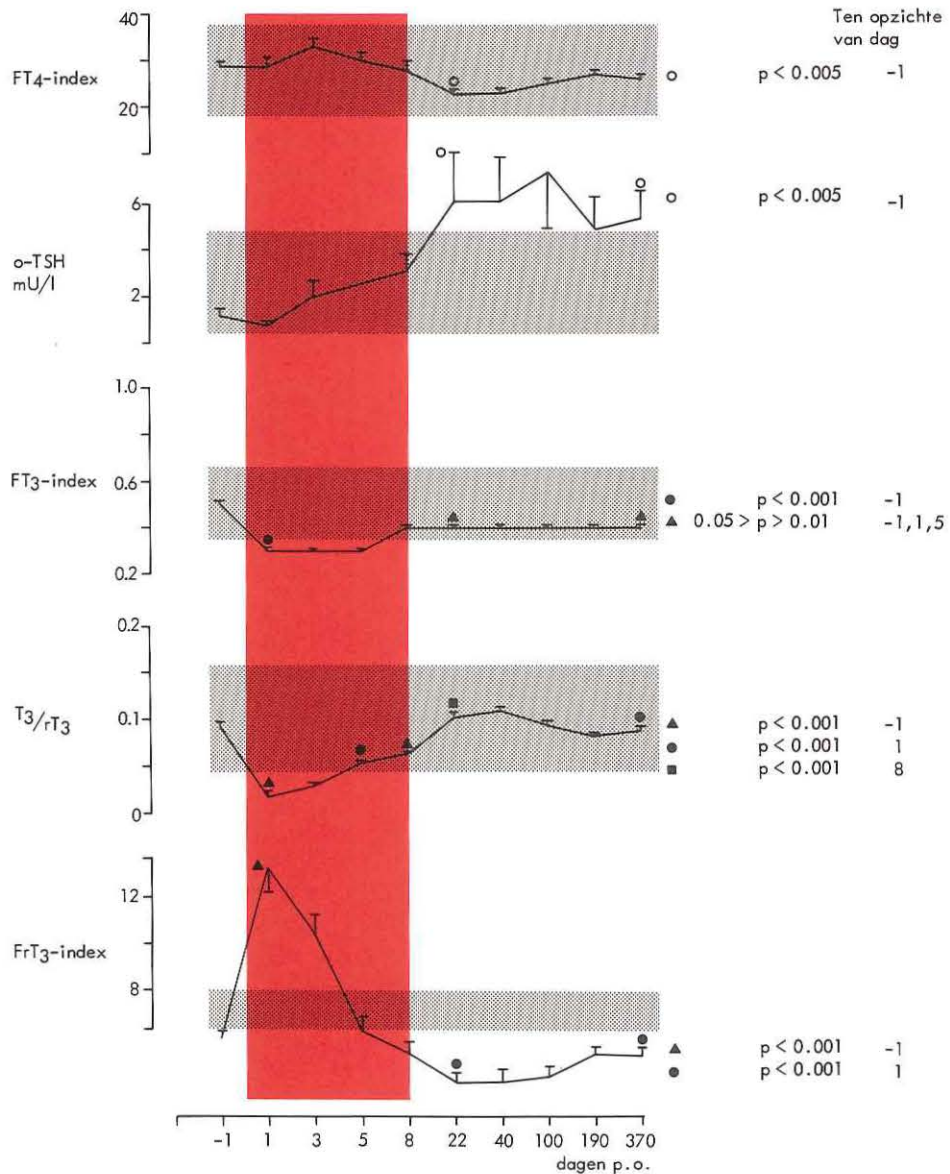
7.1.5. Samenvatting en bespreking

De eerste vraag betreft het optreden en de oorzaak van eventuele veranderingen in schildklierhormoon indices in de *vroege fase* na strumectomie van de 3 patiëntengroepen.

Veranderingen in schildklierhormoon indices door "stress" alleen, is onderzocht bij een groep patiënten ($n = 9$), die geopereerd werden voor varices (hoofdstuk 6.1.). In deze controlegroep werd één dag na de operatie de belangrijkste afwijking gevonden, te weten, een significante daling van de gemiddelde FT_3 -index en van de T_3/rT_3 -ratio en een significante stijging van de gemiddelde FrT_3 -index. Hierna treedt tussen de 3e en 8e dag een herstel op van de verschillende parameters. Geen significante veranderingen treden er op in het beloop van de gemiddelde serum T_4 -index en het gemiddelde serum TSH-gehalte. Identieke waarnemingen werden gedaan door anderen (Burr e.a. 1975, Hagenfeldt e.a. 1979, Kehlet e.a. 1979, Prescott e.a. 1979). Van de 3 patiëntengroepen, die een strumectomie hebben ondergaan, is de gemiddelde pre-operatieve FT_4 -index normaal.

De pre-operatieve FT_3 -index, normaal in de euthyreotische groep, is bij de toxische patiëntengroepen verhoogd. Dit is zeer waarschijnlijk het gevolg van de pre-operatieve medicatie. Het is namelijk bekend (Jackson en Cobb 1978) dat hypothyreote patiënten die adequaat worden gesubstitueerd met gedroogd schildklierpoeder een gemiddeld hogere T_3 -concentratie hebben dan normaal. Echter onder deze omstandigheden wordt mede een lager dan normale serum T_4 -concentratie vastgesteld. Deze veranderingen in de concentraties van de schildklierhormonen worden veroorzaakt door de samenstelling van het toegediende schild-

klierpreparaat, waarbij de verhouding tussen thyroxine en tri-jodothyronine in het voordeel van het laatste is verschoven.



Figuur 7.1.4. De veranderingen van de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en het basale TSH gehalte (mU/L), in de tijd, van patiënten (n. = 30) die een strumectomie hebben ondergaan in verband met een euthyreotisch multinodulair struma. Het rode gebied is de *vroeg fase*. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.

De pre-operatieve gemiddelde FT_4 -indices waren bij onze medicamenteus behandelde patiënten normaal. Zou het verhoogde serum T_3 uitsluitend verklaard worden door het Thyranon® gebruik, dan zou een lagere gemiddelde FT_4 -index worden verwacht. We moeten dus aannemen dat de thyreostatische medicatie de schildklierhormoon-synthese bij onze patiënten niet volledig heeft geblokkeerd. Een nog resterende schildklierhormoon-synthese in combinatie met de schildklierhormoon substitutie verklaart de door ons gevonden normale vrije T_4 -index en verhoogde vrije T_3 -index.

Zoals in hoofdstuk 2.1.3. is uiteengezet, vindt bij acute en chronische stress een daling van de enzymactiviteit plaats ($5'$ -dejodinase) welke verantwoordelijk is voor de omzetting van T_4 in T_3 en van rT_3 in T_2 (figuur 2.1.3. blz. 27). Het gevolg hiervan is dat een daling optreedt van het serum T_3 -gehalte en een stijging van het serum rT_3 -gehalte. De serum T_3/rT_3 -ratio daalt dan sterk. De T_3/rT_3 -ratio is dus een gevoelige graadmeter voor de activiteit van het $5'$ -dejodinase.

Echter niet onder alle omstandigheden kan een verandering in de verhouding van deze schildklierhormonen als zodanig worden geïnterpreteerd. Bij een hyperthyreoïdie bijvoorbeeld daalt de T_3/rT_3 -ratio ook. Er wordt namelijk relatief meer rT_3 dan T_3 geproduceerd. Bij een hypothyreoïdie stijgt de T_3/rT_3 -ratio door verminderde rT_3 -productie. Deze veranderingen in de T_3/rT_3 -ratio worden dus niet veroorzaakt door conversie (Wiersinga e.a. 1978).

Bij de door ons onderzochte controlegroep is deze ratio op de 8e dag weer op zijn uitgangswaarde teruggekeerd. Aangezien deze patiënten geen schildklierziekten hadden en niet aan de schildklier werden geopereerd, terwijl de gemiddelde vrije T_4 -index gedurende de gehele periode constant bleef, kan worden geconcludeerd dat de $5'$ -dejodinase activiteit op de 8e dag post-operatief weer is genormaliseerd.

Wanneer we nu de vroeg post-operatieve fase bij de 3 groepen geopereerde patiënten met een schildklieraandoening beschouwen, dan vallen, in vergelijking met de controlegroep, een aantal verschillen te constateren.

Bij de beide hyperthyreotische groepen zien we een daling in de gemiddelde vrije T_4 -index optreden. Deze daling is te verklaren uit het feit dat een aanzienlijke schildklierreductie werd teweeggebracht, terwijl de pre-operatieve behandeling met Thyranon® en carbimazol niet werd gecontinueerd. Door de vóórbehandeling met thyreostatica zal de achtergebleven schildklierrest jodiumarm zijn, hetgeen mede kan bijdragen tot de post-operatieve daling in de gemiddelde FT_4 -index.

De FT_4 -index van de patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma veranderde in de *vroege fase* niet significant. Dit is te verklaren doordat deze patiënten niet waren voorbehandeld met thyreostatica. Tevens werd bij deze patiënten een grotere schildklierrest achtergelaten dan bij de patiënten met een toxisch struma (hoofdstuk 9.1.4.).

De curven die de gemiddelde FT_3 -index en de gemiddelde FrT_3 -index weergeven, hebben, zowel in de controlegroep als in de patiëntengroepen die een strumectomie hebben ondergaan, een gelijkvormig verloop. Dat de veranderingen van de schildklierhormoon indices niet volledig zijn toe te schrijven aan conversie, wordt

gesuggereerd door het feit dat bij de 3 patiëntengroepen, geopereerd aan de schildklier, de T_3/rT_3 -ratio niet op de 8e dag p.o. is genormaliseerd, terwijl deze ratio in de controlegroep wel is genormaliseerd. Hierbij dient wel te worden gesteld dat de uitgangswaarde van deze ratio, zeker bij de medicamenteus behandelde patiënten, niet normaal is (normaalwaarde 0.04 - 0.16).

Wat het gemiddelde serum TSH-gehalte betreft zien we in de geopereerde toxische groepen dat er geen significante veranderingen optreden, alhoewel er wel een tendens tot stijgen wordt gezien.

Bij de euthyreotische multinodulaire groep is de TSH-waarde op de 8e dag p.o. wel significant hoger dan op de 1e dag p.o.

Dat er geen significante TSH-stijging in de beide toxische groepen optreedt wordt verklaard door het geringe aantal patiënten in de toxisch multinodulaire groep en het feit dat de spreiding in de gevonden waarnemingen in de groep met de ziekte van Graves erg groot is. Op de 8e post-operatieve dag is de gemiddelde basale TSH-waarde bij patiënten met de ziekte van Graves verhoogd.

In de euthyreotische groep zien we een stijging in de gemiddelde serum TSH-waarde, terwijl de daling van de FT_4 -index op dat moment (nog) niet significant is.

De conclusie is dat de veranderingen in de gemiddelde serum T_4 -index in de toxische groepen en de veranderingen in de gemiddelde TSH-waarden in de euthyreotische groep, niet worden veroorzaakt door de chirurgische ingreep op zich, maar door de verwijdering van schildklierweefsel, mogelijk in combinatie met het effect van het staken van de pre-operatief gegeven medicatie.

De variaties in het verloop van de curven van de gemiddelde FT_3I en FrT_3I zijn gelijk aan die van de controlepatiënten.

Samengevat kunnen we uit dit deel van het onderzoek concluderen dat:

- in de controlegroep de veranderingen in de serum concentraties van de schildklierhormonen optreden in de eerste 7 dagen na de operatie en zeer waarschijnlijk toe te schrijven zijn aan een verminderde 5'-deiodinase activiteit in de perifere weefsels.
- de veranderingen in de gemiddelde FT_4 -index en in het gemiddelde TSH-gehalte, in de 3 verschillende schildklier patiëntengroepen, worden veroorzaakt door verwijdering van een deel van de schildklier.
- de veranderingen in de gemiddelde FT_3 -index en de gemiddelde FrT_3 -index in de verschillende schildklier patiëntengroepen gelijk zijn aan de veranderingen in de controlegroep en het gevolg zijn van conversie.

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK IN DE *LATE FASE* (8e-370e DAG) NA STRUMECTOMIE

In het eerste deel van dit hoofdstuk worden, bij de 3 verschillende patiëntengroepen, de eventuele veranderingen die optreden in de gemiddelde waarden van de schildklierhormoon indices en het serum TSH in de *late fase* (8e-370e dag) na strumectomie besproken.

In het tweede deel van dit hoofdstuk worden bij de 3 verschillende patiëntengroepen de eventuele veranderingen die optreden in de gemiddelde FT_4 -indices en in de gemiddelde serum TSH-waarden tussen de 40e en 370e dag p.o. vergeleken met de eventuele veranderingen die optreden in het oppervlak van de schildklierrest in dezelfde periode.

8.1. Veranderingen van de gemiddelde schildklierhormoon indices en de basale TSH in de *late fase* na strumectomie

8.1.1. *Ziekte van Graves*

In fig. 8.1.1. zijn de veranderingen in de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en de basale TSH, na strumectomie, weergegeven (24 patiënten met de ziekte van Graves). Alleen de *late fase* zal hier worden besproken.

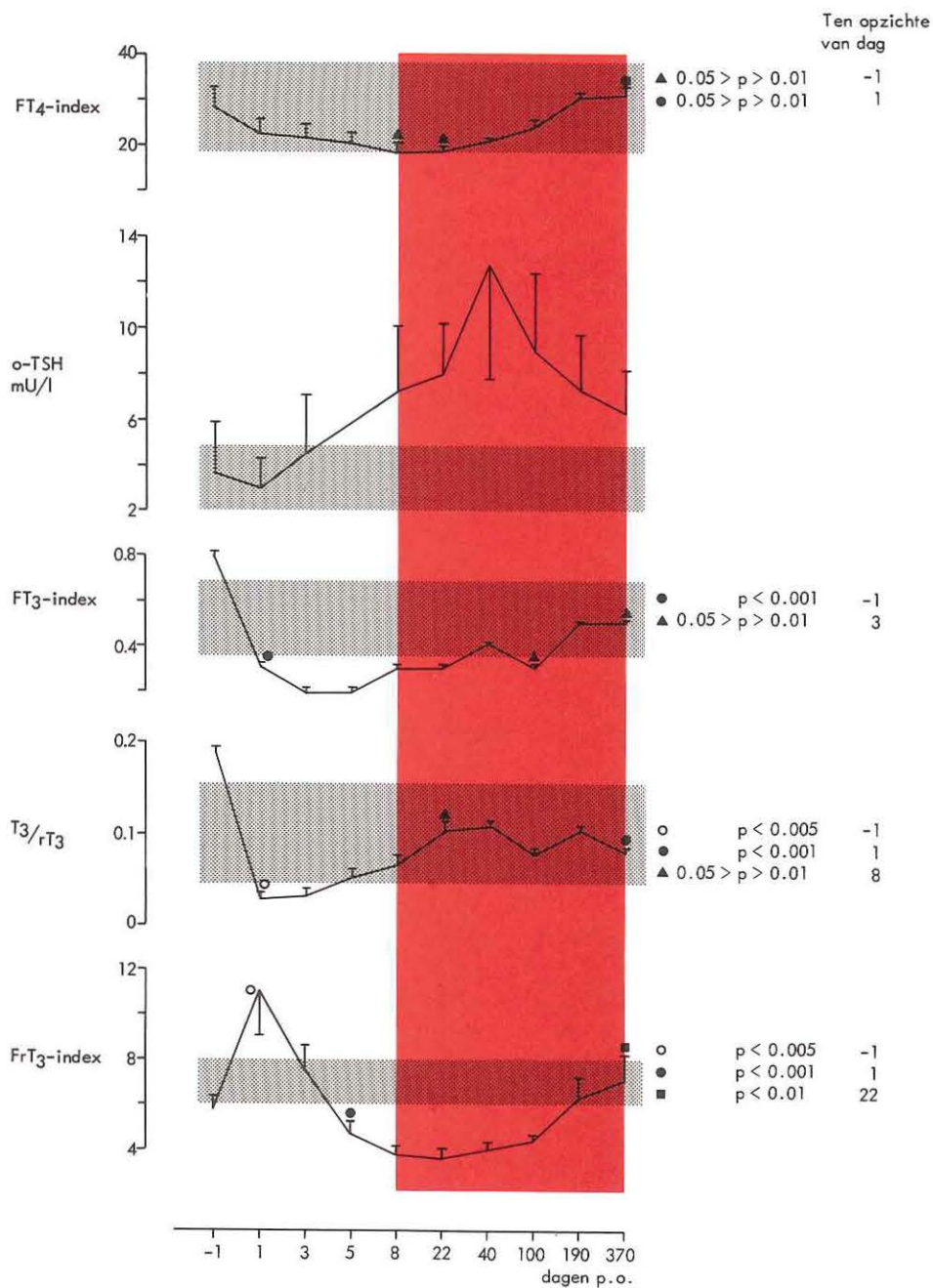
De FT_4 -index had z'n laagste waarde rond de 8e-22e dag p.o. Hierna trad een stijging op om pas op de 190e dag post-operatief weer op de uitgangswaarde terug te komen.

De FT_3 -index vertoonde na de 8e post-operatieve dag een zeer geleidelijke stijging. Tot en met de 100e dag post-operatief waren de FT_3 I-waarden beneden de normale grens om vervolgens te normaliseren.

De FrT_3 -index ging rond de 8e en 22e dag post-operatief geleidelijk aan stijgen tot aan de 370e dag post-operatief. Deze stijging was significant ($p < 0.01$).

De T_3/rT_3 -ratio vertoonde tussen de 8e en 22e dag post-operatief een significante toename ($0.05 > p > 0.01$) om daarna vrijwel gelijk te blijven.

De basale TSH-waarde steeg vanaf de 8e dag post-operatief naar de 40e dag post-operatief om daarna weer iets af te nemen. De variaties zijn echter niet significant. In de *late fase* lag de gemiddelde basale TSH-waarde in de gehele periode boven de normaal-waarde.



Figuur 8.1.1. De veranderingen van de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en het basale TSH gehalte (mU/L), in de tijd, van patiënten ($n = 24$) die een strumectomie hebben ondergaan in verband met de ziekte van Graves. Het rode gebied is de *late fase*. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.

8.1.2. Het toxisch multinodulaire struma

In fig. 8.1.2. zijn de veranderingen in de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en de basale TSH, na strumectomie, weergegeven. (13 patiënten met een toxisch multinodulair struma). Alleen de *late fase* wordt hier besproken.

De FT_4 -index had een laagste waarde ronde de 22e dag post-operatief (nog binnen de grens van normaal) en steeg vervolgens geleidelijk tot aan de 100e dag post-operatief ($p < 0.001$) om daarna vrijwel constant te blijven met een gemiddelde FT_4I gelijk aan de uitgangswaarde.

De FT_3 -index steeg tussen de 8e en 40e dag post-operatief significant ($p < 0.005$). Op de 370e dag zijn de FT_3 -waarden laag normaal.

De FrT_3 -index had een laagste waarde op de 22e dag post-operatief ($p < 0.001$). Hierna trad geleidelijk aan een stijging op tot de 100e dag post-operatief ($p < 0.005$) om vervolgens constant te blijven.

De T_3/rT_3 -ratio nam tussen de 8e en 22e dag post-operatief significant toe ($0.05 > p > 0.01$). Na de 22e dag post-operatief trad een geleidelijke daling op. Het verschil tussen de 22e en 370 dag post-operatief was significant ($p < 0.001$).

De basale TSH-waarde steeg geleidelijk naar de 40e dag post-operatief ($p < 0.005$) om daarna vrijwel constant te blijven met waarden binnen de norm.

8.1.3. Het euthyreotisch multinodulaire struma

In fig. 8.1.3. zijn de veranderingen in de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en de basale TSH, na strumectomie, weergegeven (30 patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma). Alleen de *late fase* wordt hier besproken.

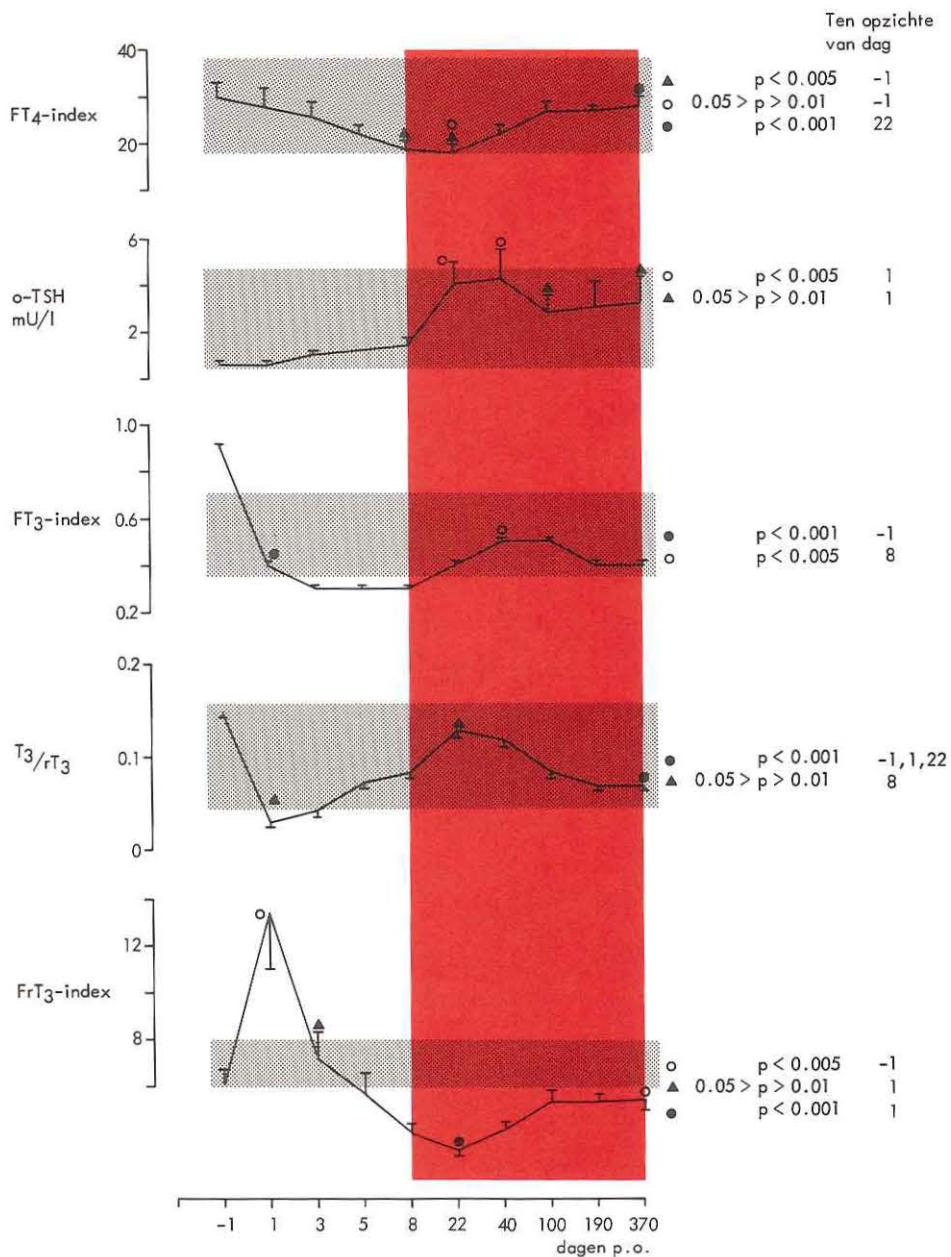
De FT_4 -index had een laagste waarde op de 22e dag p.o. en bleef hierna vrijwel constant.

De FT_3 -index was vanaf de 8e tot aan de 370e dag constant. De FT_3 -index was overigens op de 370e dag p.o. significant lager dan op de pre-operatieve dag ($0.05 > p > 0.01$).

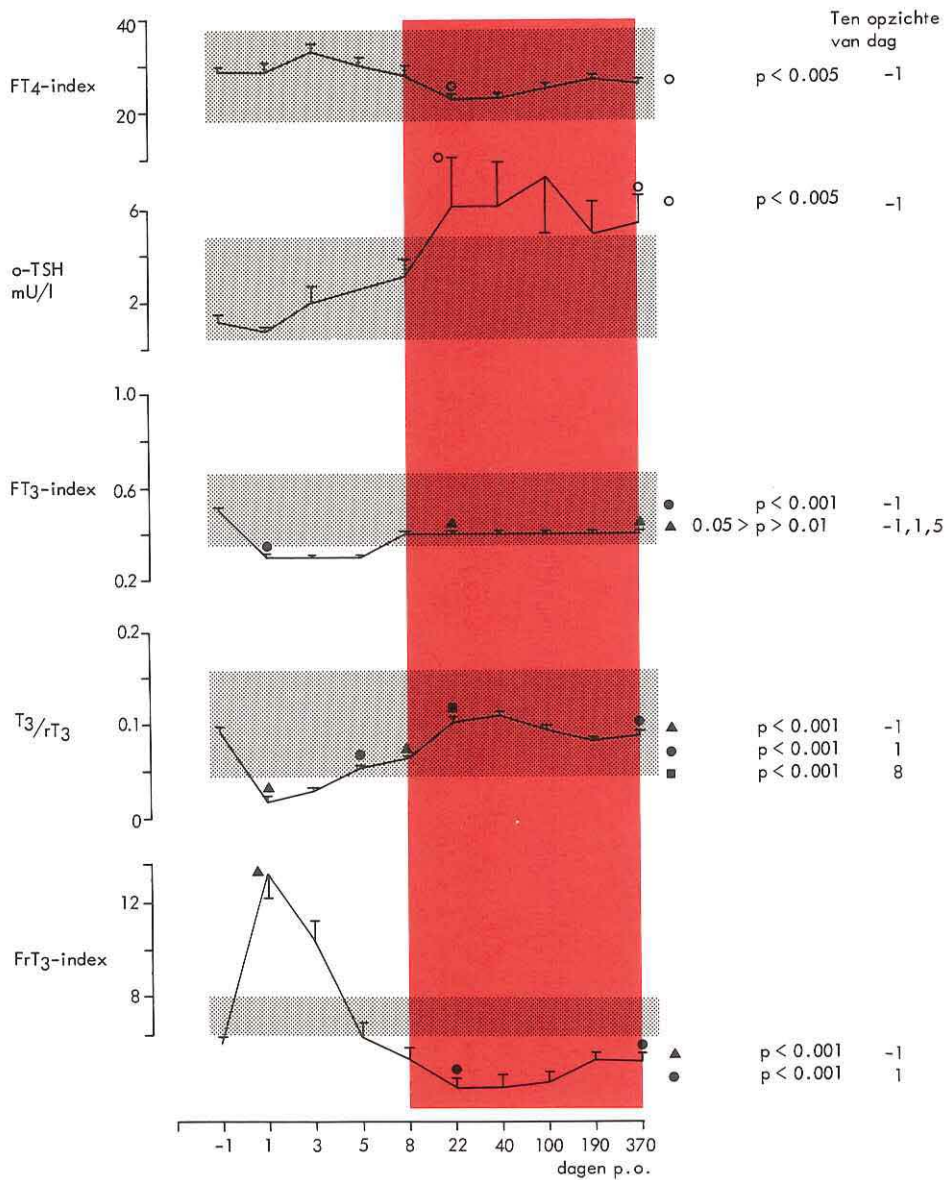
De FrT_3 -index had een laagste waarde op de 22e dag p.o. Hierna trad een niet significante stijging op tot aan de 190e dag p.o., waarna de FrT_3 -index constant bleef met een waarde die iets onder de uitgangswaarde lag.

De T_3/rT_3 -ratio steeg na de 8e dag p.o. geleidelijk tot aan de 40e dag ($p < 0.001$), waarna er geen significante veranderingen meer optraden.

De basale TSH-waarde steeg tot aan de 22e dag p.o., om daarna enige niet significante schommelingen door te maken. De gemiddelde basale TSH-waarden lagen na de 8e dag p.o. alle boven de normaal-waarde en hadden zich na 370 dagen nog niet hersteld.



Figuur 8.1.2. De veranderingen van de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en het basale TSH gehalte (mU/L), in de tijd, van patiënten ($n = 13$) die een strumectomie hebben ondergaan in verband met een toxisch multinodulair struma. Het rode gebied is de *late fase*. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.



Figuur 8.1.3. De veranderingen van de gemiddelde vrije schildklierhormoon indices en het basale TSH gehalte (mU/L), in de tijd, van patiënten ($n = 30$) die een strumectomie hebben ondergaan in verband met een euthyreotisch multinodulair struma. Het rode gebied is de *late fase*. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.

8.1.4. Samenvatting en bespreking

De tweede vraag in dit onderzoek betreft het optreden en de oorzaak van eventuele veranderingen in de schildklierhormoon indices in de *late fase* na strumectomie van de 3 patiëntengroepen.

In hoofdstuk 7 hebben we gezien dat bij de controlepatiënten de gemiddelde schildklierhormoon indices en de T_3/rT_3 -ratio 8 dagen na de operatie weer waren genormaliseerd. Op grond hiervan kunnen we stellen dat bij de geopereerde schildklierpatiënten alle veranderingen in de gemiddelde schildklierhormoon indices en in de basale TSH in de *late fase*, optreden als een gevolg van de oorspronkelijke schildklierziekte en/of van de operatie aan de schildklier.

Bij de groep patiënten, geopereerd voor een euthyreotisch multinodulair struma, zagen wij reeds dat in de *vroege fase* de daling van de gemiddelde FT_4I niet significant was. Echter op de 22e dag p.o. wordt een waarde gevonden welke wel significant lager is dan de pre-operatieve waarde.

Bij alle 3 patiëntengroepen zien we in het beloop van de *late fase* na een aanvankelijk gelijk blijven (ziekte van Graves) of dalen (multinodulaire groepen), een geleidelijke stijging van de gemiddelde FT_4I optreden, welke significant is in de toxische groepen, maar niet in de euthyreotisch multinodulaire groep (gemeten ten opzichte van de bereikte laagste waarde). Alle fluctaties echter spelen zich af binnen de normaal waarden.

De gemiddelde FT_3I blijft in de euthyreotisch multinodulaire groep constant en normaal.

Bij de toxische groepen zien we met enige schommelingen een stijging optreden vanuit het subnormale gebied tot normaal.

De curve van de FrT_3 -index bij de 3 patiëntengroepen is in grote lijnen gelijk en in het beloop van de *late fase* treedt er een geleidelijke stijging op vanuit subnormale waarden tot normaal, welke ongeveer gelijk is aan de uitgangswaarde. In hoofdstuk 2.3.1. werd reeds vermeld dat de productie van rT_3 vrijwel uitsluitend gebeurt via perifere omzetting van T_4 . De productie van rT_3 door de schildklier is waarschijnlijk zeer gering. Het is dan ook niet verwonderlijk dat bij een normale uitgangswaarde van de gemiddelde FT_4I , bij de 3 patiëntengroepen, een eveneens normale gemiddelde vrije rT_3 -index wordt gevonden.

Gezien het feit dat de T_3/rT_3 -ratio in de controlegroep na de 8e dag niet meer verandert, kan gesteld worden dat eventuele veranderingen bij de geopereerde schildklierpatiënten niet kunnen worden toegeschreven aan veranderingen in de perifere omzetting van schildklierhormoon. (Daarbij wordt er van uitgegaan dat de variaties in de schildklierhormoon indices op zich geen verandering teweeg brengen op de activiteit van de enzymen die betrokken zijn bij deze perifere omzetting).

Een toename van de T_3/rT_3 -ratio kan in principe veroorzaakt worden door een stijging van het serum T_3 -gehalte, een daling van het serum rT_3 -gehalte of een combinatie van beide.

De toename van de T_3/rT_3 -ratio tussen de 8e en 40e dag bij de patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves, lijkt te worden veroorzaakt door een verhoogde productie

van T_3 . Immers in deze periode blijft de gemiddelde FrT_3I vrijwel constant. De toegenomen hoeveelheid T_3 zal dus het meest waarschijnlijk afkomstig zijn uit een productie door de schildklierrest. In de tijdsperiode waarin de T_3/rT_3 -ratio bij de andere twee aan de schildklier geopereerde patiëntengroepen het meeste toeneemt, namelijk tussen de 8e en 22e dag, wordt een daling gezien van de gemiddelde vrije rT_3 -index. Aangezien in dezelfde tijdsperiode ook de vrije T_4 -index daalt moet de daling van de gemiddelde vrije rT_3 -index worden toegeschreven aan een verminderde T_4 -productie door de schildklierrest. Bij een verminderde T_4 -productie verwacht men eveneens een verminderde omzetting van T_3 uit T_4 . De T_3/rT_3 -ratio zou dan onveranderd blijven.

De stijging die bij onze patiënten wordt waargenomen dient dan ook te worden toegeschreven aan een toegenomen produktie van T_3 door de schildklierrest. Bij patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves en patiënten geopereerd voor een euthyreotisch multinodulair struma blijft de gemiddelde FT_3I tussen de 8e en 22e dag p.o. gelijk.

Bij patiënten geopereerd voor een toxisch multinodulair struma stijgt echter de gemiddelde FT_3I in deze bovengenoemde periode.

In het algemeen gesteld is de FT_3I , bij constante afbraak van T_3 in de perifere weefsels, de resultante van de T_3 -productie uit T_4 en de T_3 -productie direct door de schildklier.

In het geval waar de FT_3I constant blijft, kan gesteld worden dat vermindering van T_3 -productie uit T_4 gecompenseerd wordt door een vermeerderde T_3 -productie door de schildklier.

Een stijging van de gemiddelde FT_3I , zoals bij de toxisch multinodulaire groep, geeft aan dat de toename van de productie door de schildklierrest groter is dan de afname van de perifere omzetting van T_4 in T_3 .

In de tijdsperiode van vermeerderde T_3 -productie door de schildklierrest (8e-40e dag p.o.) zien we dat de gemiddelde serum TSH-spiegels de hoogste waarden hebben bereikt in de patiëntengroepen, geopereerd voor een multinodulair struma.

Alhoewel getalsmatig, ook bij de patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves, de hoogste gemiddelde TSH-waarden worden gezien, zijn de verschillen ten opzichte van de waarden van de 100e-370e dag p.o. bij deze groep niet significant.

De toegenomen T_3 -secretie door de schildklierrest wordt dan ook verklaard als een gevolg van deze TSH-stimulatie. Deze TSH-stimulatie is vooral van betekenis voor de T_3 -productie door de schildklierrest als de jodiumvoorraad in de schildklierrest klein is. (Greer 1972, Abrams en Larsen 1973). Bij onze patiënten mogen we aannemen dat de jodiumvoorraad in de schildklierrest kleiner is vanwege het feit dat er in alle 3 patiëntengroepen kenmerken van autoïmuun thyreoiditis voorkomen. (Van Welsum 1974) Hierbij is namelijk bekend dat de jodiumvoorraad in de schildklierrest bij de toxische groep klein is door voorbehandeling met thyreostatica.

In de laatste periode van de *late fase* wordt de T_3/rT_3 -ratio min of meer constant bij de patiënten met de ziekte van Graves en neemt af bij de patiënten met een multinodulair struma. De afname van de T_3/rT_3 -ratio in de multinodulaire groepen

moet voor een belangrijk deel verklaard worden door een toename van de FrT_3I , als gevolg van de toegenomen productie van rT_3 uit T_4 . In dezelfde periode zien we de FT_4I dan ook toenemen en het serum TSH afnemen. De schildklierrest gaat dus meer T_4 produceren en de perifere bijdrage aan de totale T_3 -productie zal dan dus ook automatisch toenemen. Op den duur zal door afname van de TSH-stimulatie en toename van de grootte van de schildklierrest (hoofdstuk 8.2.) en dus ook toename van thyreoïdaal-jodium, de T_3 -productie door de schildklierrest afnemen en weer normaal worden.

Prospectieve onderzoeken, waarbij op gezette tijden na een strumectomie naast serum TSH ook serum T_4 en T_3 bepaald werden, zijn verricht door Toft e.a. (1976), Lundström e.a. (1978) en Blichert-Toft e.a. (1979).

Het onderzoek van Toft en medewerkers (1976) werd verricht bij 40 patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves. Slechts de resultaten van een subgroep patiënten ($n = 14$) die gedurende de controleperiode (tijdelijke) milde klinische verschijnselen van hypothyreoïdie hadden, werden vermeld. Hieruit bleek dat de veranderingen in de concentraties van serum T_4 en serum T_3 vergelijkbaar waren met de veranderingen in de concentraties die wij bij onze 3 patiëntengroepen vonden, namelijk een tijdelijke daling van het serum T_4 , die na 6 maanden weer normaal was. Ook het serum T_3 -gehalte daalde, maar was na 4 maanden p.o. weer normaal.

Er was een maximale TSH-stijging na 3 maanden p.o. waarna een geleidelijke daling optrad. Op voorgenoemd tijdstip waren de gemiddelde serum TSH-waarden sterk verhoogd en varieerden van 27-282 mU/l. Na 6 maanden p.o. had een sterke daling plaats gevonden tot gemiddeld 30 mU/l.

De auteurs wijzen op het voorbijgaande karakter van deze "biochemische" hypothyreoïdie en waarschuwen voor het te vroeg substituëren met schildklierhormoon.

Van deze 14 patiënten bleef bij 4, ook na 6 maanden, de hypothyreoïdie bestaan op grond van verhoogde serum TSH-waarden en verlaagde serum schildklierhormoon spiegels. Gegevens over het post-operatieve beloop van de patiënten met een klinische euthyreoïdie zijn niet vermeld.

Lundström e.a. (1978) vermeldde de resultaten van een prospectief onderzoek bij 87 patiënten die een subtotale strumectomie ondergingen voor een hyperthyreoïdie. Er werd geen nader onderscheid gemaakt in verschillende typen van hyperthyreoïdie. Zeven patiënten ontwikkelden een klinische hypothyreoïdie in de eerste 12 maanden p.o. Drie patiënten kregen een recidief hyperthyreoïdie binnen 12 maanden na de operatie. Er waren 77 patiënten die gedurende 12 maanden klinisch euthyreotisch bleven. Deze laatste groep werd onderverdeeld in een groep van 52 patiënten met een normaal serum TSH en 32 patiënten met een verhoogd serum TSH. Patiënten met een verhoogd serum TSH bleken een grotere kans te hebben op een blijvende (na 6 maanden p.o.) hypothyreoïdie (7/32) in vergelijking met de patiënten met een normaal TSH (0/52). Ook bij dit onderzoek bleek dat binnen 6 maanden een sterke daling van het TSH kon plaatsvinden.

strumectomy, verricht bij 32 patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma. Zij vonden een daling in de serum T_3 -concentratie, echter niet beneden de normaal-waarde.

Eveneens werd een daling in de serum T_4 -concentratie gezien, ook deze daling bleef binnen de grenzen van de normaal-waarden.

De serum TSH-concentratie steeg en 3 maanden na de strumectomy werd een maximale serum TSH-waarde bereikt. De gemiddelde serum TSH-waarde was 12 maanden na de operatie nog licht verhoogd (13mU/l).

Een zelfde bevinding betreffende het serum TSH hebben wij gedaan bij onze patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma en bij de patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves. Bij de patiënten met een toxisch multinodulair struma lag het serum TSH-gehalte, 12 maanden na de operatie, weer binnen normale grenzen.

Onze resultaten van het onderzoek over het ontstaan van een "biochemische" en/of klinische hypothyreoïdie en van een recidief hyperthyreoïdie, 12 maanden na strumectomy, zijn vermeld in hoofdstuk 9.

Samengevat kunnen we uit dit deel van het onderzoek concluderen dat:

- de veranderingen in het post-operatieve beloop in de *late fase* na strumectomy, voor wat betreft de serum jodothyroninen en het serum TSH, bij de 3 patiëntengroepen onderling gelijk zijn en in overeenstemming met de literatuur. In het algemeen vinden we na een dalen van de gemiddelde FT_4 -index een geleidelijk herstel in de laatste periode van de *late fase*. Het gemiddelde serum FT_3 -gehalte stijgt eerder en geconcludeerd wordt dat deze stijging een gevolg is van een vermeerderde productie door de schildklierrest onder stimulatie van TSH. De gemiddelde serum TSH-spiegels zijn maximaal rond de 40e-100e dag p.o., daarna treedt een daling op tot normale of licht verhoogde waarden.
- het beloop van de FrT_3I in de *late fase* bij iedere patiëntengroep conform het beloop van de FT_4 -index is, hetgeen aantoont dat de productie van rT_3 in zeer grote mate afhankelijk is van de hoeveelheid T_4 die door de schildklierrest geproduceerd wordt.

8.2. De veranderingen in de gemiddelde FT_4 -index en in de gemiddelde basale TSH-waarden in relatie tot het oppervlak van de schildklierrest in de *late fase* na strumectomy

Voordat voor iedere patiëntengroep de resultaten worden besproken van het in de titel van deze paragraaf vermelde onderzoek hebben wij voor de 3 patiëntengroepen afzonderlijk onderzocht of er een correlatie bestaat tussen het oppervlak van de schildklier vóór de operatie (verkregen door planimetrie op de pre-operatieve schildklierscan te verrichten) en het pre-operatief gewicht van de schildklier.

De bespreking van de resultaten over de veranderingen in de gemiddelde FT_4 -index en in de gemiddelde basale TSH-waarden in relatie tot de veranderingen die optreden in het oppervlak van de schildklierrest, vinden plaats vanaf de 40e dag post-operatief. Dit is namelijk de eerste post-operatieve dag waarop de scan van de schildklierrest is gemaakt.

8.2.1. *Het oppervlak van de schildklier vóór de operatie en het pre-operatief schildkliergewicht van de patiënten met een schildklierziekte*

De schildklierscan, met behulp van radioactief J of Tc verkregen, kan informatie opleveren over de *bouw* en het *volume* van de schildklier.

Bepaling van het volume van de schildklier is met name belangrijk als men een schildklierziekte wil behandelen met radioactief jodium. De dosis ^{131}J kan namelijk berekend worden als men het schildkliergewicht kent (Wils 1970).

Indien er nu een correlatie bestaat tussen de oppervlakte van de schildklier (planimetrisch gemeten naar de activiteit op de schildklierscan) en het gewicht van de schildklier, dan kan de scintigrafie een belangrijk hulpmiddel zijn bij de dosis berekening.

Ook kan men op deze wijze nagaan of na strumectomie de schildklierrest regeneert.

Dat bovengenoemde correlatie aanwezig lijkt te zijn, blijkt uit publicaties van Himanka en Larsson (1955), Myhill e.a. (1965) en Smeulers e.a. (1977). In deze onderzoeken is men echter nooit geïnformeerd geweest over het werkelijke gewicht van de schildklier in vivo.

Aangezien we in ons onderzoek wel beschikken over de schildkliergewichten zal worden nagegaan of bovengenoemde correlatie aantoonbaar is.

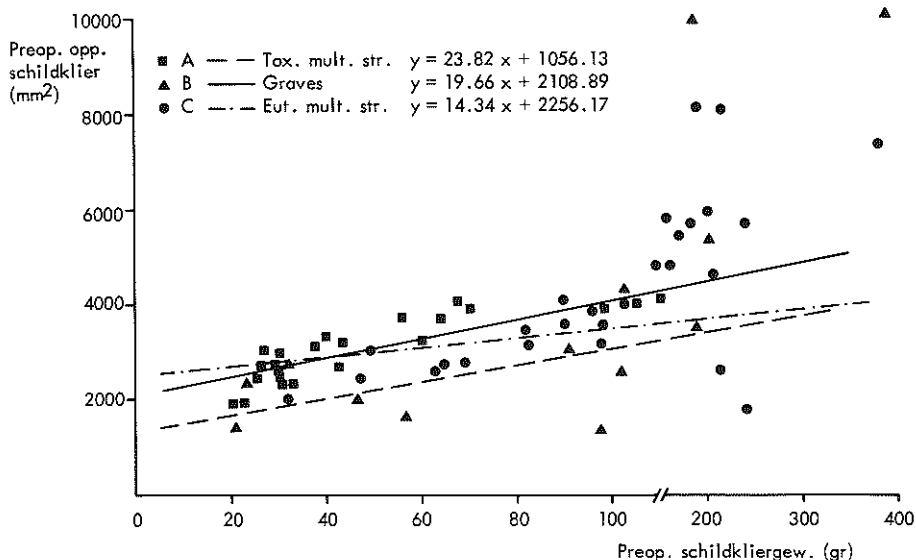
De oppervlakte van elke pre-operatieve schildklier werd bepaald door middel van planimetrie. Hierbij werd gebruik gemaakt van de schildklierscan. Het gebied van activiteit van de schildklier op de Technetiumscan werd omlijnd. Van het aldus verkregen 2 dimensionele beeld werd de oppervlakte berekend met behulp van een planimeter (hoofdstuk 6.2.3.).

Het gewicht van de schildklierrest werd tijdens de operatie bepaald. De inhoud van de schildklierrest werd namelijk opgemeten en vermenigvuldigd met het soortelijke gewicht. Eveneens werd het gerececeerde stuk schildklier gewogen. Uit deze 2 gewichten tezamen werd het totale schildkliergewicht berekend.

In figuur 8.2.1. wordt het pre-operatief schildkliergewicht (gr) gerelateerd aan het oppervlak van de pre-operatieve schildklier. De 3 verschillende patiëntengroepen - te weten die met de ziekte van Graves, met een toxisch multinodulair struma en met een euthyreotisch multinodulair struma - zijn afzonderlijk uitgezet. Voor alle groepen geldt dat er een correlatie bestaat tussen het oppervlak van de pre-operatieve schildklier en het totale schildkliergewicht bij operatie bepaald.

Zoals te verwachten was bleek de correlatie tussen het schildkliergewicht en het schildklieroppervlak het meest duidelijk bij patiënten met de ziekte van Graves ($r = 0.85$, $p < 0.001$). Immers, het beeld op de schildklierscan bij deze patiënten is vrij scherp omgrensd. De kwaliteit van het beeld is meestal goed, dankzij het verhoogde vermogen van de schildklier om de "tracer" te concentreren.

Bij patiënten met een toxisch multinodulair struma was eveneens een goede correlatie aanwezig ($r = 0.82$, $p < 0.001$). In het algemeen zijn de scans bij deze patiënten echter minder scherp omgrensd dan die bij de patiënten met de ziekte van



Figuur 8.2.1. Relatie tussen preoperatief schildkliergewicht (gr) en de oppervlakte van de preoperatieve schildklier (mm²) bij patiënten met de ziekte van Graves (A), met een toxisch multinodulair struma (B) en met een euthyreotisch multinodulair struma (C).
 Regressielijn A: $r = 0.85$ $p < 0.001$ $n = 23$
 Regressielijn B: $r = 0.82$ $p < 0.001$ $n = 13$
 Regressielijn C: $r = 0.66$ $p < 0.001$ $n = 27$

Graves. De symmetrie kan verdwenen zijn en de verdeling van het isotoop is heterogeen. Defecten in de scan zijn soms duidelijk zichtbaar.

Ook bij de patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma was er een correlatie tussen schildkliergewicht en schildklieroppervlak, alhoewel minder uitgesproken ($r = 0.66$, $p < 0.001$).

Bij het multinodulaire struma speelt de nodulaire uitbreiding naar voor of achter een rol, hetgeen bij een 2 dimensionale scanning niet wordt verdisconteerd en daardoor de correlatie nadelig kan beïnvloeden.

Conclusie:

De resultaten van dit onderzoek bevestigen de betrouwbaarheid om via het schildklieroppervlak (verkregen door planimetrie op de schildklierscan te verrichten) een goede indruk over het schildkliergewicht te krijgen bij de drie besproken ziektebeelden.

8.2.2. De oppervlakte van de schildklierrest, de gemiddelde FT_4 -index en de gemiddelde basale TSH van de 3 patiëntengroepen met een schildklierziekte

In figuur 8.2.2. a, b en c wordt, bij de 3 patiëntengroepen, de gemiddelde toename van het oppervlak van de schildklierrest tussen de 40e en de 370e dag weergegeven.

Eveneens de veranderingen in de gemiddelde FT_4I en de gemiddelde basale TSH in deze zelfde post-operatieve periode.

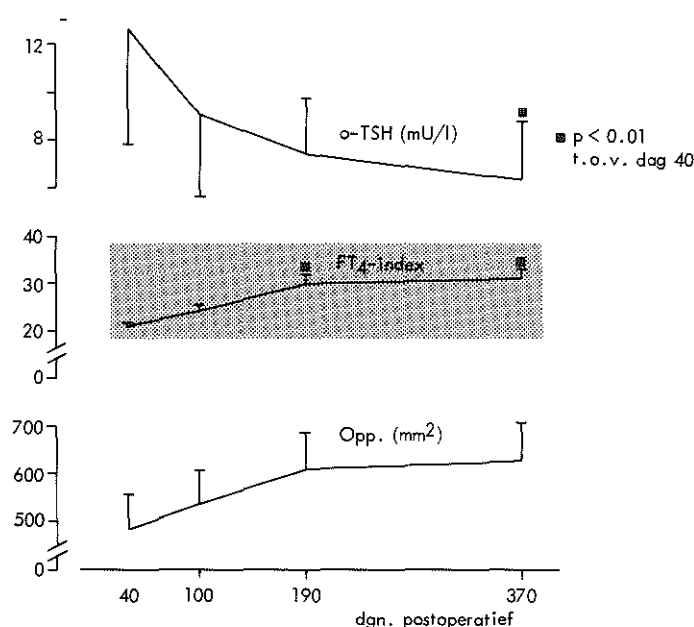
De gemiddelde oppervlakte van de schildklierrest neemt toe tussen de 40e en 370e post-operatieve dag. Deze stijging is echter niet significant.

Bij patiënten met de ziekte van Graves zien we dat de gemiddelde FT_4 -index in deze zelfde periode stijgt van 21 ± 1.4 op de 40e post-operatieve dag naar 31 ± 2.1 op de 370e post-operatieve dag ($p < 0.01$).

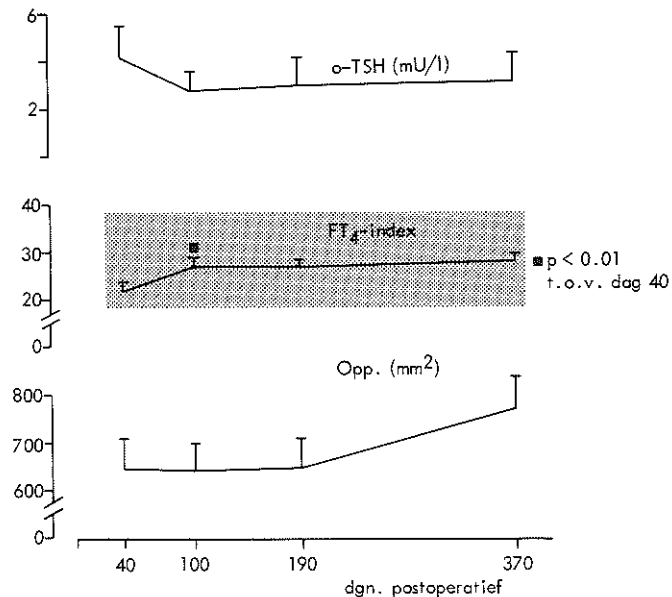
In de toxisch multinodulaire groep stijgt de gemiddelde FT_4 -index van de 40e p.o. dag ($FT_4I = 22 \pm 1.6$) naar de 100e p.o. dag ($FT_4I = 28 \pm 1.7$). Deze stijging is significant ($p < 0.01$). Hierna blijft de FT_4 -index gelijk.

Ook in de groep van patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma is er een significante stijging van de gemiddelde FT_4 -index van de 40e (23 ± 1.1) naar de 100e (27 ± 0.9) post-operatieve dag ($0.05 > p > 0.01$), om vervolgens gelijk te blijven.

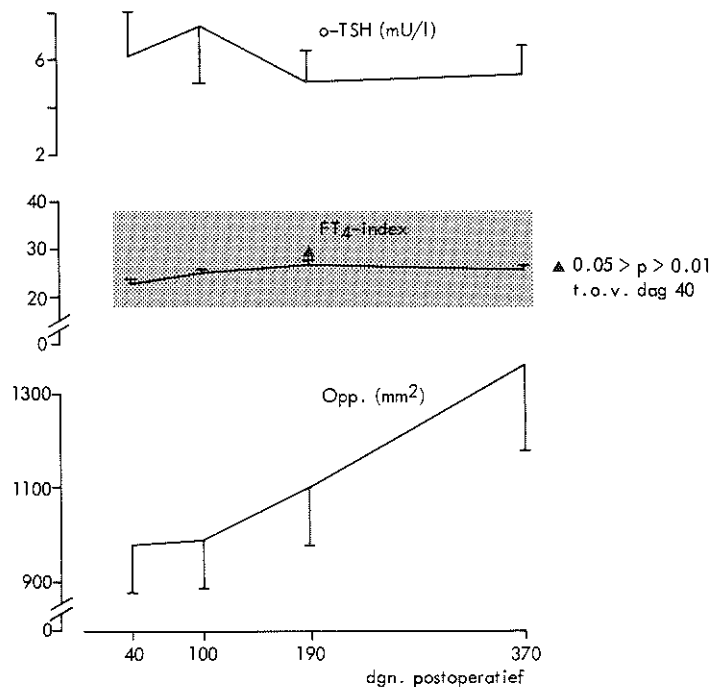
Bij patiënten met de ziekte van Graves blijkt er een paralleliteit te bestaan tussen de gemiddelde toename van het oppervlak van de schildklierrest en de gemiddelde FT_4 -index tussen de 40e en 370e post-operatieve dag ($r = 0.92$, $0.05 > p > 0.01$). Voor de groep patiënten met een toxisch- en euthyreotisch multinodulair struma blijkt bovengenoemde paralleliteit niet aanwezig (resp. $r = 0.46$, $p > 0.5$ en $r = 0.54$, $p > 0.4$).



Figuur 8.2.2.a De toename van het oppervlak van de schildklierrest van de 40e naar de 370e p.o. dag in relatie tot FT_4 -index en basale TSH (mU/L) van patiënten ($n = 24$) met de ziekte van Graves. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.



Figuur 8.2.2.b De toename van het oppervlak van de schildklierrest van de 40e naar de 370e p.o. dag in relatie tot FT₄-index en basale TSH (mU/L) van patiënten (n. = 13) met een toxisch multinodulair struma. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.



Figuur 8.2.2.c De toename van het oppervlak van de schildklierrest van de 40e naar de 370e p.o. dag in relatie tot de FT₄-index en basale TSH (mU/L) van patiënten (n. = 30) met een euthyreotisch multinodulair struma. Het gearceerde gebied geeft de normaal-waarde aan.

Het gemiddelde *basale serum TSH*-gehalte in de toxische groepen is het hoogst op de 40e p.o. dag. Bij patiënten met de ziekte van Graves daalt het gemiddelde TSH-gehalte geleidelijk in het verloop van de tijd tot een laagste waarde op de 370e p.o. dag ($p < 0.01$).

In de euthyreotische groep zijn er geen noemenswaardige variaties in de gemiddelde basale serum TSH-waarden in deze *late fase* na strumectomie.

8.2.2.1. Samenvatting en bespreking

Als we de curven, die het beloop aangeven van de gemiddelde FT_4 -index, de gemiddelde basale TSH en het gemiddelde oppervlak van de schildklierrest bij de 3 patiëntengroepen (fig. 8.2.2. a, b en c) vergelijken, dan zien we dat het patroon van de variaties van deze parameters in de 3 groepen onderling niet belangrijk verschillen. Teleurstellend is dat, indien de groepen afzonderlijk worden beschouwd, de gemiddelde toename van het oppervlak van de schildklierrest, alhoewel getalsmatig aanwezig, geen statistische significantie oplevert. Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt door de grote spreiding van de waarnemingen.

Dit vermoeden bracht ons op het idee de oppervlakten van de schildklierresten van de drie groepen te combineren en ze als behorende tot één groep te beschouwen. Dit leek ons verantwoord, omdat in alle drie de groepen een zelfde operatie is verricht, waarna de regeneratie van de schildklierrest beoordeeld werd.

Indien nu de statistische analyse wordt verricht blijkt dat er wel tussen de 40e en 370e p.o. dag een statistisch significante toename van het oppervlak van de schildklierrest is ($0.05 > p > 0.01$). Hieruit concluderen we nu dat, indien voldoende waarnemingen per groep mogelijk zouden zijn geweest, de toename van het oppervlak van de schildklierrest (en dus van het gewicht van de schildklierrest) statistisch significant toeneemt in iedere patiëntengroep in de tijd. In hoeverre deze toename mogelijk het gevolg is geweest van de stimulatie van de thyroxineproductie, zich uitend in een stijging van de FT_4I , dient nader besproken te worden.

Bij de patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves is het gemiddelde basale TSH-gehalte tussen de 40e en 370e dag p.o. statistisch verschillend.

Bij de toxisch multinodulaire en de euthyreotisch multinodulaire patiëntengroepen is het gemiddelde basale TSH-gehalte op resp. de 40e en 100e dag p.o. getalsmatig hoger dan in de periode die er op volgt. Het beperkte aantal waarnemingen in combinatie met een aanzienlijke spreiding in de waarnemingen is mogelijk een verklaring voor het feit dat de gevonden waarden op de 40e en 100e p.o. dag niet significant verschillen van de waarden in de daarop volgende post-operatieve periode.

De bevinding, dat een maximale gemiddelde TSH-spiegel vooraf gaat aan de toename van het gemiddelde oppervlak van de schildklierrest (fig. 8.2.2.), zoals duidelijk aanwezig bij de ziekte van Graves, steunt de gedachte dat onder een sterkere TSH-stimulatie de schildklierrest in grootte kan toenemen.

Wat betreft het beloop van de curve van de gemiddelde FT_4 -index is er een

opvallende gelijkvormigheid te zien bij de 3 patiëntengroepen. Dat wil zeggen dat circa halverwege de post-operatieve periode (tussen 100e en 190e dag p.o.) een evenwicht is bereikt in het normale gebied. Bij de patiënten met de ziekte van Graves lopen de veranderingen van de gemiddelde FT_4 -index parallel aan de veranderingen van het gemiddelde oppervlak van de schildklierrest ($r = 0.92, 0.05 > p > 0.01$). Dat wil zeggen dat bij een toename van de grootte van de schildklierrest meer T_4 wordt geproduceerd.

Wat de andere 2 patiëntengroepen betreft is deze relatie niet significant.

Samengevat kunnen we uit dit deel van het onderzoek concluderen dat:

- berekening van het oppervlak van de pre-operatieve schildklier met behulp van planimetrie en schildklierscanning een goede maat is voor het pre-operatieve schildkliergewicht.
 - bij de patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves duidelijk wordt gemaakt dat onder TSH-stimulatie een toename van de grootte van de schildklierrest plaats vindt, welke leidt tot een toename van de T_4 -productie, onder invloed waarvan in tweede instantie de TSH-spiegels in het bloed gaan dalen.
- Deze volgorde van gebeurtenissen is bij de 2 andere patiëntengroepen minder duidelijk.

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK EEN JAAR NA STRUMECTOMIE

9.1. Grootte van de schildklierrest en de schildklierfunctie

9.1.1. Ziekte van Graves

In tabel 9.1.1.1. zijn de gewichten van de schildklierrest, direct na de operatie, aangegeven. Eveneens zijn de abnormale basale TSH-waarden en Δ -TSH-waarden, 12 maanden na strumectomie, genoteerd. Slechts de abnormale TSH-waarden zijn aangegeven, omdat deze van belang kunnen zijn in de vroeg-diagnostiek voor een abnormaal functioneren van de schildklier.

Bij 11 patiënten werd een *verhoogde basale TSH*-waarde gevonden. Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij deze patiënten bedroeg 15.6 gram (± 11.5).

Bij 10 patiënten werd een *verhoogde Δ -TSH*-waarde gevonden. Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij deze patiënten bedroeg 15.6 gram (± 12.4).

Bij 4 patiënten werd een *verlaagde Δ -TSH*-waarde gevonden. Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij deze patiënten bedroeg 20.2 gram (± 13.6). Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij de patiënten met een mogelijke recidief hyperthyreoïdie (op grond van een verlaagde Δ -TSH) was groter dan bij de patiënten met een mogelijke hypothyreoïdie (op grond van een verhoogde basale en/of verhoogde Δ -TSH); het verschil is echter niet significant.

Bij 2 van de 4 patiënten met een *verlaagde Δ -TSH*-waarde was zowel de FT₄I als de FT₃I verhoogd. Bij deze patiënten kunnen we dus spreken van een manifeste recidief hyperthyreoïdie.

De overige patiënten in deze groep hadden een normale FT₄I-index.

De FT₃I was bij 8 patiënten onder de grens van normaal. Bij drie van hen was zowel de *basale* als de *Δ -TSH*-waarde *verhoogd*. Bij een vierde patiënt met een verlaagde FT₃I was alleen de *Δ -TSH* *verhoogd*. De overige 4 patiënten met een verlaagde FT₃I hadden een *normale basale*- en *Δ -TSH*.

In tabel 9.1.1.2. zien we dat bij de patiënten met een *verhoogde Δ -TSH* de gemiddelde FT₄I 27.4 ± 1.8 bedroeg, terwijl bij de patiënten met een *verlaagde Δ -TSH* de gemiddelde FT₄I hoger was (40.9 ± 10.3).

Tien patiënten met een *normale Δ -TSH* hadden een gemiddelde FT₄I van 30.7 ± 1.4 . De onderlinge verschillen waren niet significant, echter de bovengenoemde waarde van 40.9 ligt boven de normaalwaarde (normaal 18-38).

Tabel 9.1.1.1. Schildklierrestgewicht (gr) bij operatie en de abnormale basale TSH en Δ -TSH-waarden (mU/L) van patiënten (n. = 24) met de ziekte van Graves, 12 maanden na strumectomie.

Pat.	leeft. (jr)	Schildkl. rest (gr)	o-TSH ↑ mU/l	Δ -TSH ↑ mU/l ↓
1	51	2		
2	39	3	12.0	57.6
3	51	4		20.8
4	33	6	11.6	50.6
5	15	8	10.8	
6	25	8		
7	26	9		
8	29	9	15.3	45.0
9	31	9	8.1	38.8
10	34	9		
11	39	9		0
12	40	12	5.2	
13	31	14		0
14	44	14		
15	59	14	7.3	19.7
16	18	15		
17	43	15	41.0	59.0
18	29	18		4.8
19	33	19		
20	18	23		
21	41	25	68.1	31.9
22	29	31	11.2	54.9
23	43	40	5.6	17.6
24	49	40		0

Tabel 9.1.1.2. De gemiddelde FT₄I en FT₃I \pm SEM van patiënten met een verhoogde, normale en verlaagde Δ -TSH (mU/L), 12 maanden na strumectomie voor de ziekte van Graves.

	Gem. FT ₄ I \pm SEM	Gem. FT ₃ I \pm SEM
Δ -TSH mU/l↑ (n=9)	27.41 \pm 1.76	0.39 \pm 0.05 [▲]
Δ -TSH mU/l - (n=10)	30.72 \pm 1.40	0.42 \pm 0.03 [▲]
Δ -TSH mU/l↓ (n=4)	40.91 \pm 10.31	0.87 \pm 0.18

▲ 0.05 > p > 0.01 (t.o.v. Δ TSH↓)

Overeenkomstige verschillen zien wij ook bij de FT₃I. De gemiddelde FT₃I (0.39 \pm 0.05) bij de patiënten met een *verhoogde* Δ -TSH is significant lager (0.05 > p > 0.01) dan de gemiddelde FT₃I (0.87 \pm 0.18) bij de patiënten met een *verlaagde* Δ -TSH. Deze laatste waarde ligt boven de normale spreiding (0.37-0.69).

De gemiddelde FT₃I (0.42 \pm 0.03) bij de patiënten met een *normale* Δ -TSH verschilt niet significant van de FT₃I bij de patiënten met een *verhoogde* Δ -TSH.

9.1.2. Het toxisch multinodulaire struma

In tabel 9.1.2.1. zijn de gewichten van de schildklierrest, direct na de operatie, aangegeven. Eveneens zijn de abnormale basale TSH-waarden en Δ -TSH-waarden, 12 maanden na strumectomie, genoteerd. Slechts de abnormale TSH-waarden zijn aangegeven, omdat deze van belang kunnen zijn in de vroeg-diagnostiek voor een abnormaal functioneren van de schildklier.

Bij drie patiënten werd een *verhoogde basale TSH*-waarde gevonden. Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij deze patiënten bedroeg 11.3 gram (± 5.8).

Bij zes patiënten werd een *verhoogde Δ -TSH*-waarde gevonden. Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij deze patiënten bedroeg 9.8 gram (± 6.1).

Bij drie patiënten werd een *verlaagde Δ -TSH*-waarde gevonden. Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij deze patiënten bedroeg 20.6 gram (± 5.5). Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij de patiënten met een recidief hyperthyreoïdie (op grond van een verlaagde Δ -TSH) was groter dan bij de patiënten met een hypothyreoïdie (op grond van een verhoogde basale- en/of verhoogde Δ -TSH) ($0.05 > p > 0.01$).

Bij één van deze drie patiënten met een *verlaagde Δ -TSH*-waarde was de FT_4I verhoogd. De FT_3I was bij deze patiënt normaal. Zeer waarschijnlijk is hier dus sprake van een recidief hyperthyreoïdie. Geen enkele andere patiënt in deze toxisch multinodulaire groep had een verlaagde FT_4I .

Van de 12 patiënten in deze groep waren er 9 die een verlaagde FT_3I hadden. Vier van hen hadden tevens een *verhoogde Δ -TSH*. Bij één van deze vier patiënten was ook de *basale TSH verhoogd*. De overige 5 patiënten hadden een *normale basale- en Δ -TSH*.

Tabel 9.1.2.1. Schildklierrestgewicht (gr) bij operatie en de abnormale basale TSH en Δ -TSH-waarden (mU/L) van patiënten (n. = 13) met een toxisch multinodulair struma, 12 maanden na strumectomie.

Pat. leeft. (jr)	Schildkl. rest (gr)	α -TSH ↑ mU/l	Δ -TSH ↑ mU/l ↓
1 54	6		45.7
2 53	7	7.10	28.2
3 47	8		26.9
4 55	9	14.0	57.9
5 77	11		
6 51	12		
7 45	14		
8 66	15		
9 61	17		15.7
10 56	17		0.5
11 39	18		8.0
12 57	18	6.9	27.4
13 33	27		0.5

In tabel 9.1.2.2. zien we dat bij 6 patiënten met een *verhoogde* Δ -TSH de gemiddelde FT₄I 24.26 ± 2.99 bedroeg, terwijl bij de drie patiënten met een *verlaagde* Δ -TSH de gemiddelde FT₄I hoger was (31.43 ± 4.44). De vier patiënten met een *normale* Δ -TSH-waarde hadden een gemiddelde FT₄I van 30.65 ± 1.55 . De onderlinge verschillen waren niet significant en vielen alle binnen de normale spreiding.

Dezelfde verschillen als in de gemiddelde FT₄-index zien we ook in de gemiddelde FT₃-index. De gemiddelde FT₃I bij de patiënten met een *verhoogde* Δ -TSH is significant lager dan de gemiddelde FT₃I bij de patiënten met een *verlaagde* Δ -TSH ($0.05 > p > 0.01$) en beneden de ondergrens van normaal. Eveneens ligt de gemiddelde FT₃I bij de patiënten met een *normale* Δ -TSH beneden de ondergrens van normaal en is significant lager dan bij de groep met een *verlaagde* Δ -TSH-waarde ($0.05 > p > 0.01$). Er bestaat geen verschil tussen de gemiddelde FT₃-index van de groep patiënten met een *verhoogde* en met een *normale* Δ -TSH-waarde.

*Tabel 9.1.2.2. De gemiddelde FT₄I en FT₃I \pm SEM van patiënten met een verhoogde, normale en verlaagde Δ -TSH (mU/L), 12 maanden na strumectomie voor een toxisch multinodulair struma.

	Gem. FT ₄ I \pm SEM	Gem. FT ₃ I \pm SEM
Δ -TSH mU/l \uparrow (n=5)	24.26 ± 2.99	$0.29 \pm 0.008^{\Delta}$
Δ -TSH mU/l - (n=4)	30.65 ± 1.55	$0.32 \pm 0.020^{\Delta}$
Δ -TSH mU/l \downarrow (n=3)	31.43 ± 4.44	0.49 ± 0.080

Δ $0.05 > p > 0.01$ (t.o.v. Δ TSH \downarrow)

9.1.3. Het euthyreotisch multinodulaire struma

In tabel 9.1.3.1. zijn de gewichten van de schildklierrest, direct na de operatie, aangegeven. Eveneens zijn de abnormale basale TSH-waarden en Δ -TSH-waarden, 12 maanden na strumectomie, genoteerd. Slechts de abnormale TSH-waarden zijn aangegeven, omdat deze van belang kunnen zijn in de vroeg-diagnostiek voor een abnormaal functioneren van de schildklier.

Bij zes patiënten was de *basale TSH verhoogd*. Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij deze patiënten bedroeg 18.8 gram (± 12.8).

De overige 21 patiënten met een *normale basale TSH* hadden een gemiddeld gewicht van de schildklierrest van 27.8 gram (± 18.7).

Bij 11 patiënten werd een *verhoogde* Δ -TSH-waarde gevonden. Het gemiddelde gewicht van de schildklierrest bij deze patiënten bedroeg 26.5 gram (± 21.3).

De overige 16 patiënten met een *normale* Δ -TSH-waarde hadden een schildklierrest met een gemiddeld gewicht van 26.9 (± 16.3).

Er is geen significant verschil tussen de gemiddelde gewichten van de schildklierrest bij de patiëntengroepen met verhoogde basale TSH-waarden of verhoogde Δ -TSH-waarden en de groep patiënten met normale basale TSH- of normale Δ -TSH-waarden.

Eén patiënt had 12 maanden na de operatie een FT₄I die verhoogd was, de *basale*- en Δ -TSH-waarden waren normaal. Geen enkele patiënt had een verlaagde FT₄I. De FT₃-index was bij één patiënt verhoogd (niet dezelfde als die met een FT₄I verhoging), de *basale*- en Δ -TSH-waarden waren normaal. Negen patiënten hadden een verlaagde FT₃I. Bij 3 van hen was de Δ -TSH verhoogd. Bij één van deze 3 patiënten was zowel de *basale*- als de Δ -TSH-waarde verhoogd. Dit suggereert een beginnende hypothyreoïdie. Bij 6 van deze 9 patiënten was de *basale*- en Δ -TSH normaal.

Tabel 9.1.3.1. Schildklierrestgewicht (gr) bij operatie en de abnormale basale TSH en Δ -TSH-waarden (mU/L), van patiënten (n. = 30) met een euthyreotisch multinodulair struma, 12 maanden na strumectomie.

Pat. leeft. (jr)	Schildkl. rest (gr)	o-TSH ↑ mU/l ↓	Δ -TSH ↑ mU/l ↓
1 55	4	30.3	147.7
2 33	4		
3 66	8		25.7
4 40	11	9.7	44.8
5 41	12		
6 48	15		
7 29	15		
8 51	16		
9 69	16		
10 69	17		
11 23	17	25.2	71.9
12 49	18		
13 51	18	5.5	32.0
14 62	21	5.0	
15 53	22		22.6
16 64	23		
17 63	24		20.6
18 47	26		
19 55	30		25.2
20 57	31		
21 40	32		
22 73	33		
23 68	35		18.4
24 52	36		
25 67	42	5.9	29.6
26 38	48		
27 66	71		
28 51	81		17.0
29 35	?		
30 50	?		

Bij de 11 patiënten met een *verhoogde* Δ -TSH (zie tabel 9.1.3.2.) bedroeg de gemiddelde FT₄-index 24.98 ± 1.27 , terwijl dit in de groep patiënten met een *normale* Δ -TSH 28.28 ± 1.21 bedroeg (niet significant). De gemiddelde FT₃-index blijkt in het stadium van een beginnende hypothyreoïdie, dat wil zeggen bij een *verhoogde* Δ -

TSH-waarde, niet significant te verschillen van de gemiddelde FT₃-index bij de groep patiënten met een *normale* Δ -TSH-waarde.

Tabel 9.1.3.2. De gemiddelde FT₄I en FT₃I \pm SEM van patiënten met een verhoogde, normale en verlaagde Δ -TSH (mU/L), 12 maanden na strumectomie voor een euthyreotisch multinodulair struma.

	Gem. FT ₄ I \pm SEM	Gem. FT ₃ I \pm SEM
Δ -TSH mU/l \uparrow (n=11)	24.98 \pm 1.2	0.40 \pm 0.03
Δ -TSH mU/l $-$ (n=18)	28.28 \pm 1.2	0.42 \pm 0.02
Δ -TSH mU/l \downarrow	-	-

9.1.4. Samenvatting en bespreking

In het algemeen beschouwt men de Δ -TSH, meer nog dan de basale TSH, als de gevoeligste parameter voor een beginnende hypothyreoïdie. Voor een beginnende hyperthyreoïdie echter, kan de basale TSH niet gebruikt worden, omdat bij normale individuen, in circa 15-20%, TSH-waarden worden gevonden die onder de detectiegrens van de assay liggen (hoofdstuk 5.2.6.). Op basis van deze argumentatie hebben wij de Δ -TSH gekozen als de meest gevoelige parameter om een beginnende hypo- cq. hyperthyreoïdie vast te stellen (resp. verhoogde of verlaagde Δ -TSH).

In de groep van patiënten, die geopereerd werden voor de ziekte van Graves, waren er 12 maanden na de operatie, klinisch gezien, geen patiënten met een hypothyreoïdie. Op grond van een verhoogde Δ -TSH hadden er echter 10 van de 24 patiënten een beginnende hypothyreoïdie.

Er waren twee patiënten die, klinisch gezien, een recidief hyperthyreoïdie hadden. Op grond van een verlaagde Δ -TSH waren er 4 patiënten met een recidief hyperthyreoïdie.

In de toxisch multinodulaire groep waren er geen patiënten met een manifeste klinische hyper- of hypofunctie van de schildklier.

Op grond van de Δ -TSH echter hadden 6 van de 13 patiënten een beginnende hypothyreoïdie en 3 patiënten een beginnende recidief hyperthyreoïdie.

Bij de patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma was er 12 maanden na de operatie geen enkele patiënt met een manifeste klinische hypothyreoïdie.

Op grond van de Δ -TSH hadden 11 van de 30 patiënten een beginnende hypothyreoïdie.

In de totale geopereerde groep patiënten (n = 67) komt het er op neer, dat er op grond van een verhoogde Δ -TSH 27 patiënten een mogelijk beginnende hypothyreoïdie hadden. In deze groep had geen enkele patiënt een verlaagde FT₄I, wel waren er 10 patiënten met een verlaagde FT₃I.

In de toxische groep ($n = 37$) waren er mogelijk 7 patiënten met een recidief hyperthyreoïdie op basis van een verlaagde Δ -TSH. Er waren 3 patiënten die tevens een verhoogde FT_4 -index hadden.

In tabel 9.1.4. zijn de gemiddelde gewichten van de schildklierrest (gr) \pm SD van de patiënten met de ziekte van Graves, met een toxisch multinodulair struma en met een euthyreotisch multinodulair struma weergegeven. De gemiddelde gewichten van de schildklierrest in de 3 groepen zijn onderverdeeld naar verschillen in basale TSH en in Δ -TSH, 12 maanden na strumectomie.

Tabel 9.1.4. De gemiddelde gewichten van de schildklierrest (gr) \pm S.D. van patiënten met de ziekte van Graves, met een toxisch multinodulair struma en met een euthyreotisch multinodulair struma. Tevens de gemiddelde gewichten van de schildklierrest (gr) in de 3 groepen, onderverdeeld naar verschillen in basale- en in Δ -TSH (mU/L) 12 maanden na strumectomie.

	Het gemiddelde gewicht (gr) \pm S.D. van de schildklierrest					
	Gehele groep	o-TSH mU/l		Δ -TSH mU/l		
		†	-	†		†
Graves	14.8 \pm 10.4 [▲] (n=24)	15.6 \pm 11.5 (n=11)	14.1 \pm 9.8 [▲] (n=14)	15.6 \pm 12.4 (n=10)	11.9 \pm 6.10 [▲] (n=10)	20.2 \pm 13.6 (n=4)
Tox. mult. str.	13.7 \pm 5.8 [▲] (n=13)	11.3 \pm 5.8 (n=3)	14.5 \pm 5.9 [▲] (n=10)	9.8 \pm 6.1 (n=6)	13.0 \pm 1.80 [▲] (n=4)	20.6 \pm 5.5 (n=3)
Eut. mult. str.	25.9 \pm 17.8 (n=30)	18.8 \pm 12.8 (n=6)	27.8 \pm 18.7 (n=24)	26.5 \pm 21.3 (n=11)	26.9 \pm 16.30 (n=19)	-

▲ 0.05 > p > 0.01 † o.v. Eut. mult. str.

De gemiddelde schildklierrestgewichten in de toxische groepen zijn vrijwel even groot en deze gewichten zijn significant kleiner dan het gemiddelde schildklierrestgewicht in de euthyreotische groep (0.05 > p > 0.01).

In de toxische groepen, waarbij de basale TSH- en Δ -TSH-waarde normaal is, bestaat evenmin een verschil in schildklierrestgewicht, terwijl bij de overeenkomstige TSH-waarden in de euthyreotisch multinodulaire groep het gewicht van de schildklierrest significant groter is (0.05 > p > 0.01). Tevens valt op dat in de patiëntengroepen met een toxisch struma, bij die patiënten waarbij de Δ -TSH verlaagd is (en die dus een mogelijke recidief hyperthyreoïdie hebben), het gemiddelde gewicht van de schildklierrest groter is dan bij die patiënten, waarbij een verhoogde basale TSH- en/of Δ -TSH-waarde is gevonden (en die dus een mogelijke hypothyreoïdie hebben). De verschillen zijn overigens niet statistisch significant. In de euthyreotische groep is geen verschil in het schildklierrestgewicht van de patiënten met een mogelijk beginnende hypothyreoïdie en de patiënten met een euthyreoïdie.

Uit het bovenstaande blijkt dus dat in de toxische groepen verhoogde resp. verlaagde Δ -TSH-waarden (dus een beginnende hypothyreoïdie, resp. een recidief hyperthyreoïdie) optreden bij die patiënten met een klein- resp. groot schildklierrestgewicht. Het verschil tussen de schildklierrestgewichten van de hypo- en

hyperthyreotische patiëntengroepen, in deze twee afzonderlijke toxische groepen, is niet significant.

Als we in de twee toxische groepen de schildklierrestgewichten van alle patiënten met een beginnende hypo- of hyperthyreoïdie samenvoegen, dan blijkt er echter wel een significant verschil te zijn (hypo- versus hyperthyreoïdie $13.8 \text{ gr.} \pm 10.4$ versus $20.6 \text{ gr.} \pm 10.2$, $0.05 > p > 0.01$). Dit pleit dus voor de opvatting dat bij het achterlaten van een (te) groot schildklierrestgewicht eerder een recidief hyperthyreoïdie kan optreden. Bij een (te) klein schildklierrestgewicht is de kans op een hypothyreoïdie groter.

Eenzelfde relatie tussen schildklierrestgewicht en basale TSH-waarde bij patiënten met een toxisch diffuus struma en een toxisch multinodulair struma wordt ook door Griffith e.a. (1974) beschreven. De auteurs vonden bij deze twee patiëntengroepen één jaar na de operatie in de groep met een klein schildklierrestgewicht procentueel meer patiënten met een verhoogde basale TSH-waarde dan in de groep met een groter schildklierrestgewicht. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de waarnemingen van Young en McLeod (1972), Michie e.a. (1972) en Gillquist e.a. (1979).

Duidelijke overeenstemming over het absolute gewicht van de schildklierrest is er echter niet. Toch komt uit de meeste onderzoeken naar voren dat een hypothyreoïdie vaker voorkomt bij het achterlaten van een schildklierrestgewicht onder de 7 gram. Een recidief hyperthyreoïdie treedt eerder op bij het achterlaten van een schildklierrestgewicht boven de 10 gram.

Onze getallen suggereren dat het optimale schildklierrestgewicht, voor wat betreft de toxische groepen, zou moeten liggen tussen 6 en 18 gram. Het is dus de vraag of de in de literatuur opgegeven getallen algemene betekenis hebben.

Michie e.a. (1978) vonden dat voor de patiënten uit het Noord-Oosten van Schotland het "ideale" schildklierrestgewicht tussen 7 en 9 gram ligt. Deze auteurs stellen hier direct achteraan dat de "norm" van het gewicht van de schildklierrest verschilt en door middel van "trial and error" vastgesteld moet worden, daar locale situaties als diëet (met name gemiddelde jodiuminname), leeftijd en autoïmmuuniteitskenmerken mede een rol spelen.

Bij alle drie bestudeerde patiëntengroepen valt op dat bij de subgroepen, waarbij de Δ -TSH verhoogd is, de gemiddelde FT_4 -index en FT_3 -index binnen de normaal waarden ligt. De FT_4 -index verschilt niet significant van de FT_4 -index bij patiënten met een normale Δ -TSH.

De patiënten die geopereerd werden voor de ziekte van Graves en een verlaagde Δ -TSH hadden, 12 maanden na strumectomie, hebben een gemiddelde vrije T_4 -index en een gemiddelde vrije T_3 -index die hoger is dan de bovengrens van normaal. Hierbij valt op dat de gemiddelde vrije T_3 -index zich veel verder buiten het normale gebied bevindt dan de gemiddelde FT_4 -index. Deze discrepantie is in overeenstemming met de hypothese, dat een beginnende hyperthyreoïdie vaak kan begin-

nen met een (voornamelijk) overproductie van T_3 ; de zogenaamde T_3 -toxicose (Hennemann 1972).

Bij de patiëntengroep geopereerd voor een toxisch multinodulair struma valt op dat de gemiddelde FT_3 -index, alhoewel nog normaal, bij de patiënten met een verlaagde Δ -TSH significant hoger is dan de FT_3 -index bij patiënten met een verhoogde- of normale Δ -TSH. De gemiddelde FT_4I was niet verhoogd.

Emrich en Bähre (1978) en Smeulers e.a. (1978) vonden reeds dat bij patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma, waarbij een verlaagde Δ -TSH werd gevonden, de gemiddelde serum T_3 -concentratie, gelegen binnen de normaal waarden, significant hoger was dan de gemiddelde T_3 -concentratie bij individuen zonder schildklierandoening. De serum T_4 -concentraties waren bij deze patiënten eveneens niet verhoogd.

Men zou zich kunnen afvragen wanneer het moment is aangebroken dat opnieuw een behandeling moet worden ingesteld, wanneer de Δ -TSH verlaagd is. Indien de patiënten geen klachten hebben, noch lichamelijke afwijkingen vertonen die wijzen in de richting van een hyperthyreoïdie, dan is het verantwoord een afwachterende houding aan te nemen en de patiënten nauwkeurig te vervolgen.

Wat betreft de patiënten met een verhoogde Δ -TSH menen wij dat, zolang de basale TSH-waarde nog normaal is, er geen enkele indicatie is om tot behandeling over te gaan. Bij die patiënten, waarbij óók de basale TSH verhoogd is, dient men zeker in de eerste 6 maanden na de operatie terughoudend te zijn met de schildklierhormoon substitutie.

Onderzoekingen van Evered e.a. (1973), Toft e.a. (1976) en Blichert-Tof e.a. (1979) hebben aangetoond dat een passagere hypothyreoïdie na strumectomie beslist niet ongewoon is. Spontaan herstel treedt meestal na 6 maanden in (zie ook hoofdstuk 8.1.4.). Een licht verhoogde basale serum TSH-waarde zonder klinische verschijnselen, bij volkomen normale schildklierhormoonwaarden in het bloed, rechtvaardigt evenmin behandeling (Hedley e.a. 1971, Evered e.a. 1975, Hennemann e.a. 1975).

Michie e.a. (1972), Evered e.a. (1973) en Griffiths e.a. (1974) toonden aan dat zelfs jaren na een strumectomie een geïsoleerde geringe basale TSH-verhoging kan bestaan. Het is echter niet uitgesloten dat deze patiënten een grotere kans hebben om later een hypothyreoïdie te ontwikkelen, die wel behandeld moet worden (Toft e.a. 1976).

Het is dus van belang dat een dergelijke groep patiënten regelmatig wordt gecontroleerd. Het wordt niet onwaarschijnlijk geacht dat indien ook nog circulerende antilichamen tegen schildklierweefsel aanwezig zijn, deze groep van patiënten op den duur hypothyreoot zal worden.

Samengevat kunnen we uit dit deel van het onderzoek concluderen dat:

- op grond van de veranderingen van de Δ -TSH-waarden er in ons onderzoek, uit een totaal van 67 patiënten, 27 patiënten zijn met een mogelijk beginnende hypothyreoïdie en 7 patiënten met een mogelijke recidief hyperthyreoïdie.

- bij de patiënten met een toxisch struma de grootte van het schildklierrestgewicht, verkregen bij operatie, mede invloed heeft op de schildklierrestfunctie, zoals bepaald 12 maanden na strumectomie. Uit ons onderzoek blijkt dat de zogenaamde "optimale" schildklierrestgewichten, om een euthyreoïdie te verkrijgen of te handhaven, verschillen van die gewichten die in de literatuur worden opgegeven.
- bij de patiënten met een verhoogde Δ -TSH de vrije indices van T_4 en T_3 binnen de normaal-waarde liggen. Bij de patiënten met een verlaagde Δ -TSH is de FT_3I eerder abnormaal dan de FT_4I .
- het onjuist is patiënten die een strumectomie hebben ondergaan te snel te gaan substituëren, alleen op grond van een verhoogde TSH-waarde.

9.2. Schildklierantilichamen, histologie en schildklierrestfunctie van patiënten geopereerd voor de ziekte van Graves

In hoofdstuk 5.5. is besproken hoe de mate van haardvormige en diffuse lymfocyttaire infiltratie bij bestudering van de histologische preparaten op semi-quantitatieve basis is bestudeerd.

De mate van haardvormige en van diffuse infiltratie werd in beide gevallen uitgedrukt in een getal variërend van 0-3.

Eveneens werd de mate van aanwezigheid van kiemcentra uitgedrukt in een getal variërend van 0-3.

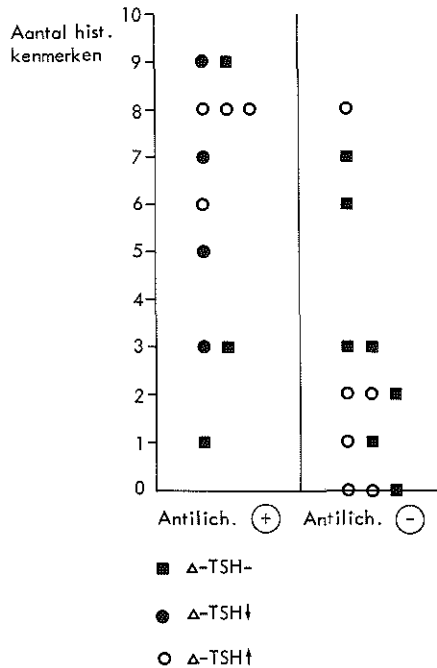
Tenslotte is de aan- en afwezigheid van plasmacellen en focale thyreoïditis beoordeeld. Hierbij bleek dat de aan- of afwezigheid van deze 2 histologische bevindingen parallel liep, waardoor ook dit gekwantificeerd is. Dit is uitgedrukt in een getal 0 of 1. Bij optellen van deze gegevens kan men maximaal voor elke patiënt het getal 10 vinden.

In figuur 9.2.1.1. zijn de scores van de histologische bevindingen van elke patiënt vergeleken met de aanwezigheid of afwezigheid van circulerende antilichamen tegen schildklierweefsel. Bij berekening van het aantal histologische kenmerken blijkt dat er een statistisch significant verschil is tussen de groep *met* en *zonder* circulerende antilichamen ($p < 0.01$). Dat wil zeggen dat de patiënten *met* circulerende antilichamen meer histologische kenmerken van autoïmmuunprocessen bezitten dan de groep *zonder* circulerende antilichamen.

In dezelfde figuur zijn de patiënten, die op grond van een verlaagde Δ -TSH, 12 maanden na strumectomie, een recidief hyperthyreoïdie hebben, aangegeven. Deze 4 patiënten vallen in de groep van patiënten waarbij circulerende antilichamen aanwezig zijn.

In de groep patiënten waarbij geen circulerende antilichamen aanwezig zijn kwam geen recidief hyperthyreoïdie voor.

Dit verschil in aan- of afwezigheid van circulerende antilichamen bij het ontstaan van een mogelijke recidief hyperthyreoïdie is statistisch significant ($0.05 > p > 0.01$). In de patiëntengroep, die op grond van een verhoogde Δ -TSH, 12 maanden na



Figuur 9.2.1.1. De relatie tussen het aantal histologische kenmerken in het schildklierpreparaat en de aan- of afwezigheid van schildklierantilichamen van patiënten (n. = 24) met de ziekte van Graves. Tevens zijn de patiënten met verhoogde, normale en verlaagde Δ -TSH (mU/L) 12 maanden na strumectomie in de figuur weergegeven.

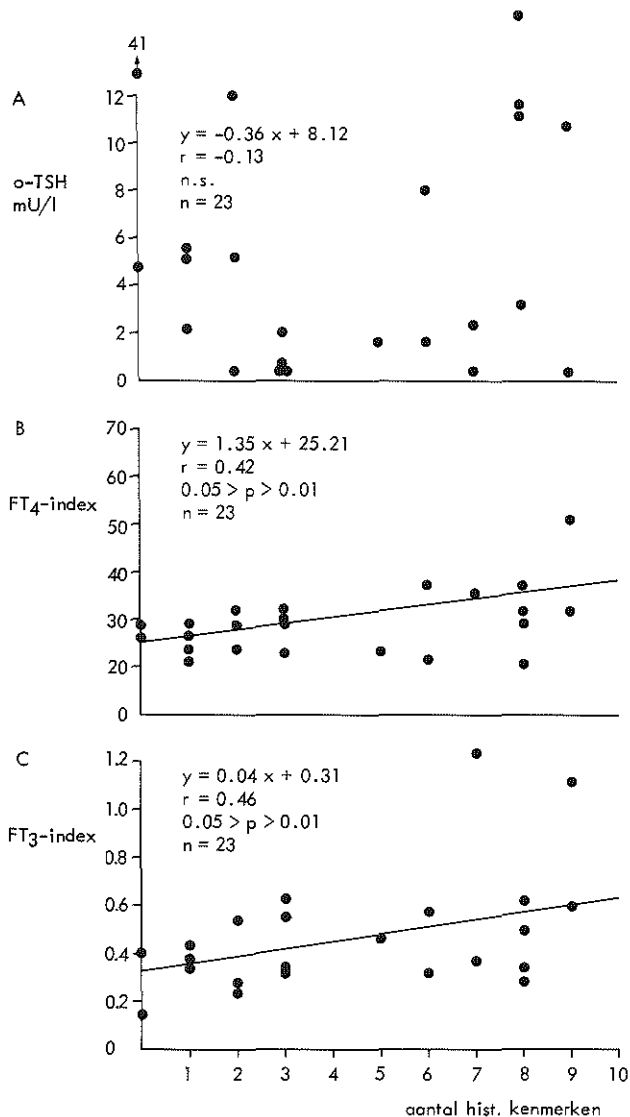
strumectomie, een hypothyreoïdie had, zijn bij 6 patiënten geen circulerende antilichamen aangetoond en bij 4 patiënten wel.

In de groep met een mogelijke recidief hyperthyreoïdie en in de groep met een mogelijke hypothyreoïdie waren het aantal histologische kenmerken niet significant verschillend.

In figuur 9.2.1.2. A, B en C. is van elke patiënt het aantal histologische kenmerken vergeleken met de basale TSH, de FT_4 -index en de FT_3 -index, verkregen bij de controle 370 dagen na de operatie. Hieruit blijkt dat er geen correlatie is tussen de basale TSH-waarde 12 maanden na de operatie en het aantal histologische kenmerken. Wél blijkt dat er een positieve correlatie bestaat tussen het aantal histologische kenmerken en de schildklierrestfunctie voor wat betreft de FT_4I en FT_3I (resp. $r = 0.42$, $0.05 > p > 0.01$ en $r = 0.46$, $0.05 > p > 0.01$).

9.2.1. Samenvatting en bespreking

Ons onderzoek toont aan dat bij patiënten met auto-antilichamen tegen schildklierweefsel meer histologische kenmerken van auto-immuniteit in het resectiepreparaat van de schildklier worden gevonden dan bij patiënten zonder antilichamen. Deze bevinding bevestigt de resultaten van onderzoeken van anderen



Figuur 9.2.1.2. A B en C De relatie tussen basale TSH (mU/L), FT₄-index en FT₃-index, 12 maanden na strumectomie en het aantal histologische kenmerken in het schildklierpreparaat, van patiënten ($n = 24$) met de ziekte van Graves.

(Irvine e.a. 1962, Hargreaves en Garner 1968, Evered en Hall 1972, Van Welsum 1974, Lundström e.a. 1977), op basis waarvan gesteld wordt dat een eventuele hypothyreoidie, na operatie, veroorzaakt wordt door auto-immunologische processen.

Bij ons werden echter geen verschillen gevonden in het aantal histologische kenmerken van auto-immuniteit bij patiënten die, 12 maanden na strumectomie, een verhoogde of een verlaagde Δ -TSH hadden.

Het voert beslist te ver om veel betekenis te hechten aan dit resultaat. Het door ons bestudeerde patiëntenmateriaal is wat dit aspect betreft te klein. Tevens dient niet uit het oog verloren te worden dat een verhoogde resp. verlaagde Δ -TSH-waarde, bij normale schildklierhormoonspiegels, aangeeft dat de schildklierrestfunctie slechts minimaal gestoord is.

Beslist opvallend is het feit dat juist bij de patiënten met een beginnende hyperthyreoïdie significant meer circulerende auto-antilichamen voorkomen dan bij de groep patiënten waarbij de Δ -TSH-waarden wijzen op een beginnende hypothyreoïdie. Ogenschoonlijk is deze bevinding in tegenspraak met het in het voorafgaande gestelde. Echter op basis van de hypothese betreffende de pathogenese van de ziekte van Graves kan men deze paradox wel verklaren. Immers deze theorie geeft aan dat door een deficiënt "immuno-surveillance" systeem een "clone" T-lymfocyten onder stimulatie van een schildkliermembraan-antigeen wordt geactiveerd, die op zijn beurt aanleiding geeft tot stimulatie van B-lymfocyten, waardoor naast auto-antilichamen tegen schildklierweefsel ook schildklier-stimulerende immunoglobulinen (Tsab) worden geproduceerd (hoofdstuk 3.2.1.4.). Men kan zich nu voorstellen dat in een relatief vroege fase na strumectomie het auto-immuunproces nog niet tot zodanige destructie van de schildklierrest heeft geleid, dat er geen reactie van de schildklierrest meer mogelijk is op stimulerende factoren. De verklaring voor onze bevindingen zou dan zijn dat één jaar na de operatie de tegelijkertijd met schildklierantilichamen geproduceerde schildklier-stimulerende immunoglobulinen nog aanleiding kunnen geven tot een hyperfunctie van de schildklierrest. Deze verklaring houdt tevens in dat men dan moet verwachten dat in het verdere beloop deze patiënten eerder een hypothyreoïdie zullen krijgen dan de patiënten waarbij geen antilichamen bij de operatie aantoonbaar waren. Dat in onze groep patiënten, waarbij de Δ -TSH-waarden verhoogd zijn, juist in mindere mate circulerende schildklierantilichamen worden aangetoond heeft geen duidelijke verklaring. Ook hier geldt dat de groep bestudeerde patiënten klein is en de graad van significantie laag.

Eveneens is onderzocht of er een relatie bestaat tussen het aantal histologische kenmerken van autoïmmuniteit en de schildklierrestfunctie na 12 maanden, met betrekking tot basaal serum TSH en de indices van T_4 en T_3 .

In overeenstemming met de bevindingen van de Δ -TSH, in relatie tot circulerende antilichamen, suggereren ook deze waarnemingen dat de schildklierrestfunctie toeneemt naarmate het aantal histologische kenmerken van autoïmmuniteit groter is.

Ook dit is in schijnbare tegenspraak met bevindingen van andere onderzoekers (Van Welsum 1974, Young e.a. 1975, Lundström 1977), maar ook hier geldt dezelfde hypothese, te weten: betrekkelijk kort na de strumectomie kan het effect van de stimulerende immunoglobulinen nog overheersen over de destruerende werking door cellulaire immuniteit.

Een relatie met het aantal histologische kenmerken, zoals bij de T_4 - en T_3 -indices kon worden aangetoond, is er met de basale TSH-waarde niet gevonden, waarvoor

op dit moment geen verklaring aanwezig is. Deze bevinding is echter wel in overeenstemming met het feit dat ook tussen de Δ -TSH en het aantal histologische kenmerken geen verband kon worden aangetoond.

Samengevat kunnen we uit dit deel van het onderzoek concluderen dat:

- er een positieve correlatie is tussen de aanwezigheid van auto-antilichamen tegen schildklierweefsel en het aantal histologische kenmerken van autoïmmuniteit.
- er een positieve correlatie is tussen de functie van de schildklierrest en het aantal histologische en serologische kenmerken van autoïmmuniteit, hetgeen in schijnbare tegenspraak is met de literatuur. Deze discrepantie is echter te verklaren uit het feit dat, in tegenstelling tot in ons onderzoek, de bevindingen die in de literatuur zijn beschreven voortkomen uit resultaten die pas vele jaren na de strumectomie zijn verkregen.

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK WAT BETREFT DE CHIRURGISCHE COMPLICATIES VAN DE OPERATIEVE BEHANDELING

Zoals in hoofdstuk 6 staat beschreven, betreft het onderzoek 67 patiënten die geopereerd zijn voor een benigne schildklierziekte.

Bij één patiënte was het noodzakelijk om binnen 12 uur na de ingreep een reëxploratie te verrichten in verband met een wondhaematoom (1.4%).

Van een wondinfectie werd gesproken als er pus uit de wond draineerde. Bij 4 patiënten van de 67 ontstond een wondinfectie die drainage noodzakelijk maakte (5.9%).

10.1. Het nervus recurrens letsel, de post-operatieve hypocalcaemie en subjectieve stemveranderingen

10.1.1. Nervus recurrens letsel

Om een juist inzicht te krijgen in de frequentie van vóórkomen van nervus recurrens letsels werd het aantal letsels van de n. recurrens in verband gebracht met het aantal gevaar lopende zenuwen (n. recurrens "at risk").

Bij een unilaterale operatie loopt één n. recurrens het risico van beschadiging, bij een bilaterale operatie twee. Van een blijvende laesie van de n. recurrens werd gesproken indien 1 jaar na de operatie nog steeds een stembandparalyse bestond.

Uit tabel 10.1.1. blijkt dat er bij de 67 uitgevoerde schildklieroperaties 122 nn. recurrentes gevaar liepen om beschadigd te worden. Van deze nn. recurrentes "at risk" zijn er 121 geïdentificeerd. Na de operatie werd zesmaal een passagère

Tabel 10.1.1. Het aantal passagère en permanente n. recurrens letsels na strumectomie in relatie tot het aantal nn. recurrentes "at risk" en het aantal geïdentificeerde nn. recurrentes.

	Aantal nn. recurrentes "at risk"	Aantal nn. recurr. geïdentif.	Aantal n. recurr. letsels	
			passagère	permanent
Graves	48	47	2	-
Tox. mult. str.	24	24	3	
Euth. mult. str.	50	50	1	1
Totaal	122	121	6 (4.9 %)	1 (0.8 %)

zenuwletsel vastgesteld (4.9%) en éénmaal een blijvend letsel (0.8%). De enige niet geïdentificeerde n. recurrens bleek na de operatie wel gelaedeerd, gezien het feit dat er een passagère stembandparese was opgetreden.

10.1.2. Post-operatieve hypocalcaemie

Van alle patiënten is direct post-operatief het serum calciumgehalte gecontroleerd, uiteraard in relatie tot het totaal serum eiwit en het albumine. Van een blijvende hypocalcaemie wordt gesproken wanneer blijvende substitutie met calcium, al of niet in combinatie met vitamine D, noodzakelijk is. Het aantal glandulae parathyreoïdeae "at risk" was 220 en hiervan is iets meer dan de helft geïdentificeerd (129). In de groep patiënten met de ziekte van Graves was er één patiënt die de 8e post-operatieve dag een verlaagd serum calcium-gehalte had. Deze calciumdaling gaf geen symptomen en herstelde zonder medicatie. Geen enkele andere patiënt heeft in het gehele post-operatieve verloop een calciumdaling beneden de normaal-waarde gehad.

10.1.3. Stemveranderingen

Er is veel geschreven over de relatie stemveranderingen en beschadiging van de n. recurrens.

Stemveranderingen kunnen echter ook optreden zonder n. recurrens letsel.

Bij elke post-operatieve controle werd de patiënt gevraagd of hij/zij een verandering van de stem had bemerkt. Indien er een subjectieve stemverandering was, werd dit gekwalificeerd als: een zwaardere stem, heesheid, verlies van stemvolume en verlies van de hoge tonen of combinaties hiervan.

In tabel 10.1.3. blijkt dat er bij 45 van de 67 patiënten (67%) na de operatie geen subjectieve stemveranderingen waren opgetreden.

Tabel 10.1.3. De al- of niet veranderde stem, van 67 patiënten na strumectomie in relatie tot het n. recurrens letsel en het eventuele herstel in de na-controle periode.

Geen stemverandering	Wel stemverandering (subjectief)	n. recurr. letsel		12 mnd. postoper.
		Pass	Perm.	
45 patiënten (67%)*	Hoge tonen + volume verlies, zwaarder	9		2
	Hoge tonen verlies, zwaarder	4		
	Hoge tonen verlies, heesheid	1	1	
	Hoge tonen verlies	3		2
	Heesheid	3	1	
	Zwaarder	3		2
	Totaal	22 (33%)*		6 (9%)*

* = % ten opzichte van totaal aantal geopereerde patiënten

Van de 22 patiënten met een stemverandering waren er 18 die, 6 maanden na de operatie, geen klachten meer hadden.

Eén jaar na de operatie waren er nog twee patiënten die een zwaardere stem hadden, 2 patiënten klaagden over verlies van hoge tonen en 2 patiënten hadden een combinatie van beide, gepaard gaande met een verminderd stemvolume. Geen van deze patiënten heeft een letsel van de n. recurrens gehad. Drie patiënten waren hierdoor gehandicapt, in die zin, dat 2 van hen niet meer in een amateurkoor konden meezingen, en één, als onderwijzeres, er hinder van ondervond. Twee patiënten (één patiënt met een permanente - en één patiënt met een passagère n. recurrens laesie) zijn succesvol behandeld met behulp van logopaedie.

Concluderend kan gesteld worden dat één jaar na de strumectomie in de gehele groep (n = 67) geopereerde patiënten, er 6 patiënten waren (9%) die subjectief een verandering in de stem hadden opgemerkt, overigens niet veroorzaakt door een n. recurrens letsel.

10.1.4. Samenvatting en bespreking

Ondanks het feit dat er in de schildklierchirurgie een aanzienlijke kans op het optreden van ernstige complicaties is, blijkt dit tegenwoordig gelukkig betrekkelijk weinig voor te komen. De omstandigheden waarbij complicaties het meest frequent optreden, zijn de omstandigheden waarbij radicale ingrepen voor kwaadaardige schildklierziekten noodzakelijk zijn, en daar, waar reeds een halsexploratie heeft plaatsgevonden.

Met de verbeterde pre-operatieve voorbereiding en de verbeterde narcosetechnieken is de *operatieve mortaliteit* een zeldzaamheid geworden (Edis 1979). In onze serie van 67 patiënten zijn geen patiënten overleden.

Tot de algemene complicaties na een operatie behoren de *wondhaematomen* en *wondinfecties*. Van deze twee complicaties behoort het wondhaematoom, vanwege de kans op ademhalingsbelemmering, tot de meest ernstige complicatie.

Het optreden van wondhaematomen varieert sterk (Munting 1969, Foster 1978) en zal deels afhankelijk zijn van de soort ingreep, doch stellig ook van de nauwkeurigheid van de operateur.

In onze serie werd éénmaal een reëxploratie verricht voor een wondhaematoom.

Beschadiging van de n. recurrens is een gevreesde complicatie. Om zeker te kunnen vaststellen dat beschadiging van de n. recurrens heeft plaatsgevonden is een pre-operatieve en post-operatieve indirecte laryngoscopie noodzakelijk.

Bij 1 tot 2% van de patiënten met schildklierafwijkingen komt reeds pre-operatief een stembandverlamming voor (Bablik e.a. 1973). Behalve door een vergrote schildklier kan de uitval van de n. recurrens door vele andere factoren worden veroorzaakt, zoals ondermeer door Riddell (1970) en Holt e.a. (1977) zijn beschreven.

Het beoordelen van de stembanden bij extubatie heeft volgens Blomstedt (1959) geen enkele waarde. Als de stembanden bewegen kan dit veroorzaakt worden door lucht die langs de verslachte stembanden wordt geperst.

Ook is het mogelijk dat een stembandverlamming enige tijd later optreedt, mogelijk tengevolge van een circulatie stoornis in de zenuw of door het ontstaan van oedeem in het wondgebied (Kastelein 1977). Een passagère stembandparese is daarom een complicatie die betrekkelijk vaak kan voorkomen (Wade 1965), doch die zich meestal in het verloop van 3-6 maanden herstelt.

Van een permanente n. recurrens uitval wordt in het algemeen pas gesproken als de stembandfunctie zich na 1 jaar nog niet heeft hersteld.

In een bespreking over de n. recurrens letsels na strumectomie door Veen en Van Vroonhoven (1979) komt duidelijk naar voren dat het identificeren van de n. recurrens tot een geringer aantal n. recurrens laesies leidt dan het niet opzoeken van deze zenuw. Bij strumectomiën voor goedaardige afwijkingen, waarbij de n. recurrens wordt geïdentificeerd, ligt het n. recurrens letsel beneden of rond de 1% (Lahey 1938, Riddell 1970, Rutten e.a. 1970, Mountain e.a. 1971, Kastelein 1977, Veen en Van Vroonhoven 1979).

In dit onderzoek is bij 67 patiënten (122 n. recurrentes "at risk") één blijvend zenuwletsel opgetreden (0,8%) terwijl er 6 maal een passagère zenuwletsel is vastgesteld, dat zich echter binnen 6 maanden heeft hersteld.

Post-operatieve hypocalcaëmie na strumectomie kan veroorzaakt worden door een aantal verschillende factoren.

Michie e.a. (1971) menen op grond van een prospectief onderzoek dat er bij patiënten met een toxisch struma aanwijzingen zijn voor een thyreotoxische osteo-dystrofie, die verantwoordelijk is voor de calciumdaling na de operatie.

Wilkin e.a. (1977) bestrijden dit en schrijven de calciumdaling toe aan een uitstorting van thyreocalcitonine tijdens de operatie.

Tenslotte kan een letsel van de glandulae parathyreoïdeae ook een hypocalcaëmie geven. Met name zal een blijvende hypocalcaëmie veroorzaakt kunnen worden of door een beschadiging van de bijnierschlieren tengevolge van ernstige circulatie stoornissen of door het verwijderen van de bijnierschlieren.

Net als bij de n. recurrens is ook hier het identificeren of het bij benadering bepalen van de ligging van de bijnierschlieren van belang, alvorens tot strumectomie over te gaan.

Naast de meer bekende gevolgen van hypocalcaëmie, als parethesiën, carpopedaal spasme, laryngospasme en convulsies is aangetoond dat een langdurig bestaande hypocalcaëmie leidt tot lenscataract, psychosen en karakter veranderingen.

Een nauwlettende controle van het serum calcium in de post-operatieve periode is dus van het grootste belang.

Sommige auteurs (Gann en Paone 1979) maken melding van de bevinding dat, bij patiënten met de ziekte van Graves, soms zelfs nog enkele maanden na de strumectomie een hypocalcaëmie kan optreden. Gezien die bevinding is langdurige serum calcium controle geïndiceerd. De auteurs stellen zelfs dat tijdens de schildklieroperatie, bij patiënten met de ziekte van Graves, autotransplantatie van bij-

schildklierweefsel verricht moet worden om in elk geval een blijvende hypocalcaemie te voorkomen. Hiervan zijn goede resultaten vermeld (Paloyan 1977, Wells 1977, Gann en Paone 1979).

Onbekendheid met de pathogenese van de passagère hypocalcaemie en de onzekere herkenning van de bijschildklieren bij de operatie (niemand bewijst bijvoorbeeld hun identiteit met behulp van de vriescoupe) maakt vergelijking tussen de verschillende na-onderzoekingen onmogelijk. Het vóórkomen van een permanente hypocalcaemie na strumectomie wordt in de literatuur opgegeven tussen nul en 6%, maar komt in de meeste series beneden de 2% voor (Black 1972, Michie e.a. 1977, Beahrs 1979).

Bij de patiënten die in dit onderzoek zijn beschreven kwam *geen* hypocalcaemie voor, noch in de directe post-operatieve fase noch in de nacontrole periode tot 1 jaar na strumectomie.

Stemveranderingen kunnen optreden na een n. recurrens letsel. Een eenzijdige n. recurrens laesie gaat echter niet altijd gepaard met een waarneembare stemverandering, daar een compensatoire over-adductie van de nog intacte stemband mogelijk is. Indien er geen goede compensatie is door de andere stemband wordt de stem in meer of mindere mate hees.

Met logopaedische oefeningen is het mogelijk compensatie door de contra-laterale stemband te bevorderen.

Dubbelszijdige n. recurrens uitval heeft alleen dan acute ademhalingsstoornissen tot gevolg, wanneer beide stembanden in de mediane of paramediane stand staan en er tevens larynx oedeem optreedt. In een dergelijk geval is spoedtracheotomie noodzakelijk.

Beschadiging van één ramus externus van de nervi laryngei superiores leidt tot een enkelzijdige uitval van de musculus crico-thyreoideus. De musculus crico-thyreoideus verzorgt ondermeer de tonus van de stemband (Kirchner 1975), zodat bij verslapping stembandveranderingen kunnen optreden, zoals een zwakkere stem (minder volume), moeite met het zingen van hoge tonen (Holt 1977). Vooral bij jonge mensen die beroepshalve hun stem nodig hebben, is dit een ernstige complicatie.

Om beschadiging van de n. laryngeus superior te voorkómen adviseert Edis (1979) om eerst de isthmus te klieven om vervolgens, dankzij een beter overzicht, de bovenpool te mobiliseren en te ontkoppelen, zonder daarbij de n. laryngeus superior te laederen.

Een combinatie van letsels, zowel van de n. recurrens als van de n. laryngeus superior kan leiden tot een fluisterstem, gepaard gaande met hyperventilatie symptomen (Damsté 1979). In een dergelijk geval zijn de klachten dus niet door een hypocalcaemie veroorzaakt. Reëducatie van adem- en spreekgewoonten doen de klachten verdwijnen.

Tenslotte is bekend dat ook de korte halsmusculatuur een rol speelt bij de stemvorming (Kirchner 1975). Zo kan klieven en denerveren van de musculus sterno-hyoideus en musculus sterno-thyreoideus het stemvolume en de toonhoogte beïnvloeden. Gezien de innervatie van deze spieren door de ansa hypoglossi, van

caudaal naar craniaal verlopend, is het dus van belang, indien men de spieren klieft, dit zo craniaal mogelijk te doen om de motor-functie intact te houden.

Van de 67 patiënten, betrokken bij dit onderzoek, waren er 6 die na 12 maanden nog stemklachten hadden. Deze klachten bestonden voornamelijk uit een zwaarder geworden stem, verminderd stemvolume, moeite met het zingen van hoge tonen of combinaties hiervan. Hierbij dient vermeld te worden dat al deze patiënten euthyreotisch waren.

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat deze klachten veroorzaakt zijn door een letsel van de n. laryngeus superior, mogelijk in combinatie met een verminderd of niet functioneren van de eertijds gekleefde korte halsspieren.

Temeer zijn deze klachten onze aandacht waard omdat bij drie patiënten dit ernstige consequenties had. Twee patiënten hadden een semi-professionele zang-hobby, die niet voortgezet kon worden en één patiënt heeft bijna een jaar geen klassikaal onderwijs kunnen geven. Deze laatste patiënte heeft een langdurige succesvolle logopaedische behandeling gehad.

In de chirurgische literatuur wordt betrekkelijk weinig aandacht besteed aan de stemveranderingen die optreden na een strumectomie en niet het gevolg zijn van een n. recurrens letsel.

Painter (1960) vond bij 13 van de 160 geopereerde patiënten (8%) een permanente stemverandering. Hierbij was de n. recurrens niet gelaedeerd. Zonder enig commentaar wezen Murley en Rigg (1968) op het optreden van stemveranderingen na strumectomie (niet tengevolge van een n. recurrens letsel) bij 11.3% van hun patiënten.

Voor de chirurg die met succes een schildklierafwijking heeft behandeld, zonder bijkomende ernstige complicaties, lijkt de klacht over een stemverandering nauwelijks van belang. Het moet echter duidelijk zijn dat met name voor patiënten die hun stem beroepshalve of in een hobby nodig hebben, deze stemverandering een serieuze complicatie kan zijn.

Buiten het argument "kosten" (langdurig logopaedische behandeling, werkverzuim etc.) is gebleken uit de gesprekken, dat deze patiënten zich duidelijk gehandicapt voelden.

Deze bovenstaande waarnemingen moeten ertoe leiden, dat:

- niet bij elke schildklieroperatie *routinematig* de korte halsspieren worden gekleefd.
- meer aandacht besteed moet worden aan het onderbinden en klieven van de bovenpools vaten, waarbij de n. laryngeus superior gespaard blijft.

Samengevat kunnen we uit dit deel van het onderzoek concluderen dat:

- identificeren van de n. recurrens en de glandulae parathyreoïdeae minder kans geeft op het ontstaan van n. recurrens letsels en/of hypocalcaëmiën
- stemveranderingen die niet het gevolg zijn van een n. recurrens letsel nogal eens voorkomen. Om dit te reduceren moeten de korte halsspieren niet routinematig worden gekleefd en tevens moet de bovenpool van de schildklier met omzichtigheid vrijgemaakt worden om de n. laryngeus superior te sparen.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In het *eerste hoofdstuk* van dit proefschrift wordt de motivatie gegeven van het onderzoek naar de gevolgen van de chirurgische behandeling van de *ziekte van Graves*, het *toxisch multinodulaire struma* en het *euthyreotisch multinodulaire struma*. De vraagstelling wordt geformuleerd en valt in vier min of meer gescheiden vragen uiteén.

De patiënten werden bestudeerd tot één jaar na de strumectomie. Omdat de vragen ondermeer betrekking hadden op de mogelijke veranderingen in concentratie van de schildklierhormonen na strumectomie was het noodzakelijk een *vroege*- en een *late fase* na strumectomie in te voeren.

Immers, bij patiënten die niet aan de schildklier zijn geopereerd, maar wel een operatie, een narcose en een periode van vasten hebben ondergaan, - dus een bepaalde vorm van "stress" - blijkt dat veranderingen optreden in de serum concentraties van de schildklierhormonen. Dit effect van de "stress" zal ook optreden bij patiënten die aan de schildklier worden geopereerd. Om de periode te bepalen waarin veranderingen optreden in de serum concentraties van de schildklierhormonen na "stress" is een controlegroep van patiënten ingevoerd. Deze periode is gedefinieerd als de *vroege fase* (0e tot 8e dag p.o.). Eveneens is een controlegroep van patiënten noodzakelijk om de *late* van veranderingen in de serum concentraties van de schildklierhormonen te bepalen, aangezien deze van belang zijn voor de interpretatie van de veranderingen in de serum concentratie van de schildklierhormonen bij de 3 patiëntengroepen die aan de schildklier werden geopereerd.

In hoeverre de veranderingen in de serum concentraties van de schildklierhormonen bij patiënten die *wel* aan de schildklier zijn geopereerd een effect zou kunnen zijn van de strumectomie en/of van de "stress", wordt in de literatuur niet vermeld en is de eerste vraag.

Over de *late fase* (8e tot 370e dag p.o.) na strumectomie is in de literatuur meer bekend, doch nog niet eerder is aandacht gegeven aan de plaats die het biologisch niet-actieve schildklierhormoon rT_3 inneemt, met name in de relatie tot de biologisch actieve schildklierhormonen T_4 en T_3 .

In hoeverre eventuele veranderingen in de serum concentraties van deze schildklierhormonen worden veroorzaakt door conversie (dit betekent produktie van T_3 en rT_3 uit T_4 buiten de schildklier) en/of door adaptatie van de schildklierrest is de tweede vraag.

Tevens wordt in dit hoofdstuk gesteld dat de kans op het optreden van een hypothyreoïdie na strumectomie geldt als één van de voornaamste bezwaren tegen

operatie. Het optreden van hypothyreoïdie na strumectomie blijkt overigens sterk te variëren (6%-40%) en getracht wordt, aan de hand van literatuur gegevens, hiervoor een verklaring te geven.

De invloed die de grootte van de schildklierrest, direct na strumectomie, heeft op het ontstaan van een post-operatieve hypothyreoïdie, kwam in de derde vraag naar voren.

Ook werd de vraag gesteld of bij de patiënten met de ziekte van Graves twee min of meer specifieke factoren, te weten de circulerende auto-antilichamen en histologische kenmerken van auto-immuniteit, in relatie stonden tot de functie van de schildklierrest, 12 maanden na strumectomie.

Tot slot worden in dit hoofdstuk drie chirurgische complicaties besproken, te weten het nervus recurrens letsel, de post-operatieve hypocalcaëmie en stemveranderingen die niet het gevolg zijn van een n. recurrens letsel. Het voorkomen van deze complicaties bij de onderzochte patiënten vormt de vierde vraag.

In *hoofdstuk 2* wordt de fysiologie van de schildklier en de meest voorkomende laboratorium onderzoeksmethoden voor de bepaling van de schildklierfunctie beschreven.

Afzonderlijk wordt de synthese, de stapeling, de secretie en het serumtransport van de schildklierhormonen besproken. Vervolgens wordt de regulatie van de schildklierfunctie belicht. Drie mechanismen worden behandeld, te weten de regulatie vanuit het hypothalamo-hypofysaire systeem, de autoregulatie mechanismen van de schildklier zelf en de mogelijke sympatische regulatie. Daarna wordt het perifere metabolisme van de schildklierhormonen toegelicht en tenslotte worden de biologische effecten op verschillende orgaan systemen besproken. Nadat een beschrijving is gegeven van de beïnvloeding van de schildklierfunctie door jodium, thyreostatica en bèta-blokkers, wordt in het kort een overzicht gegeven van de diagnostische mogelijkheden bij schildklierziekten.

In *hoofdstuk 3* wordt eerst een historisch overzicht gegeven, zowel van de ontwikkelingen in de (patho) fysiologie als van de ontwikkelingen in de schildklierchirurgie, beide vanaf het eind van de 19e eeuw.

De 3 verschillende schildkliaandoeningen die in dit onderzoek zijn betrokken, worden beschreven en een opsomming wordt gegeven van de belangrijkste hypothesen over het ontstaan van deze ziekten. Ook wordt ingegaan op de verschillende hypothesen over het ontstaan van de exophthalmus bij de ziekte van Graves.

In *hoofdstuk 4* wordt aandacht besteed aan enkele chirurgische aspecten van de strumectomie. Naast de chirurgische anatomie wordt vrij uitvoerig de operatietechniek beschreven.

Tenslotte worden de indicaties voor chirurgische behandeling van de drie eerder genoemde ziektebeelden uitvoerig besproken.

In *hoofdstuk 5* worden de gebruikte laboratorium methoden besproken. Het gaat met name om de bepaling van het T_4 , T_3 , rT_3 en de T_3 -harsopname en de

bepaling van het TSH. Als maat voor de vrije, niet aan TBG gebonden schildklierhormonen, kan gebruik gemaakt worden van het product van de T_3 -harsopname en de afzonderlijke schildklierhormoon concentraties. Deze zogenaamde FT_4 -index, FT_3 -index en FrT_3 -index is in dit proefschrift gehanteerd.

Door middel van de immunofluorescentietechniek, de Boydentest en de complementbindingsreactie is het serum van de patiënten onderzocht op aanwezigheid van antilichamen tegen thyreoglobuline en tegen schildklierceelcytoplasma. Schildklier-scintigrafie is verricht met behulp van radioactief Technetium.

De histologische classificatie van het operatie-preparaat voor wat betreft auto-immuun kenmerken vond plaats door semi-kwantitatief de mate van de diffuse- en haardvormige lymfocyttaire infiltratie vast te stellen. Eveneens werd in dit kader het vóórkomen van focale thyreoïditis, plasmacellen en kiemcentra beoordeeld.

In *hoofdstuk 6* wordt de opzet en de gevolgde werkwijze van het onderzoek besproken.

Vierentwintig patiënten met de ziekte van Graves, 13 patiënten met een toxisch multinodulair struma en 30 patiënten met een euthyreotisch multinodulair struma werden in het onderzoek opgenomen en ondergingen een strumectomie.

Bij alle patiënten werd pre-operatief een uitvoerig schildklierfunctie onderzoek verricht, zoals beschreven in hoofdstuk 5. De manier waarop de TRH-test is uitgevoerd wordt in dit hoofdstuk beschreven.

Voorafgaande aan elke strumectomie is een schildklier-scintigrafie en een stembandfunctie onderzoek verricht. Tijdens de operatie is de grootte van de schildklierrest opgemeten en is het gereceerde deel van de schildklier gewogen. Uit deze beide gegevens werd het totale pre-operatieve schildkliergewicht berekend.

Op de 1e, 3e, 5e, 8e en 22e dag na de operatie en de 1e, 3e, 6e en 12e maand post-operatief, werden de patiënten gecontroleerd. Vlak voor ontslag uit het ziekenhuis werd opnieuw een stembandfunctie onderzoek verricht. Tijdens de post-operatieve controles werden dezelfde schildklieronderzoekingen gedaan die ook pre-operatief waren verricht. Eveneens werd nauwkeurig nagegaan of er stemveranderingen na de operatie waren ontstaan. Als controlegroep in het onderzoek naar de gevolgen van strumectomie in de vroeg post-operatieve fase diende een groep van patiënten, die allen een operatie aan de benen ondergingen voor varices.

In *hoofdstuk 7* worden de resultaten van het onderzoek vermeld in de *vroege fase* na strumectomie (0e tot 8e dag post-operatief).

Beoordeling van de concentraties van de schildklierhormonen bij de 3 groepen patiënten met schildklierafwijkingen en bij de groep controlepatiënten leidt tot de volgende conclusies:

- in de controlegroep, treden veranderingen op in de serum concentraties van de schildklierhormonen in de eerste 7 dagen na de operatie. Deze zijn toe te schrijven aan een verminderde $5'$ -deiodinase activiteit in de perifere weefsels.
- veranderingen in de serum concentraties van het T_4 en het TSH, die in de 3 verschillende patiëntengroepen gevonden werden, worden veroorzaakt door verwijdering van een deel van de schildklier.

- eveneens werden veranderingen in de serum concentraties van het T_3 en rT_3 gevonden, in de 3 verschillende patiëntengroepen. Deze worden voor het grootste gedeelte veroorzaakt door een verminderde 5'-deiodinase activiteit.

In *hoofdstuk 8* wordt in het eerste gedeelte een beschrijving gegeven van de resultaten in de *late fase* na strumectomie (8e tot 370e dag post-operatief). Het valt op, dat in de 3 groepen met schildklierafwijkingen, het post-operatieve beloop van de serum jodothyroninen en van het TSH, onderling gelijk is en in overeenstemming met de literatuur.

- na een aanvankelijke daling van de serum T_4 -concentratie zien we in de 3 groepen een geleidelijk herstel van de serum T_4 -concentratie, welke gepaard gaat met een daling van het serum TSH-gehalte.
- in de eerste periode van de *late fase* stijgt de serum T_3 -concentratie. Deze T_3 -toename wordt verklaard uit een toegenomen productie door de schildklierrest onder invloed van TSH.
- tenslotte wordt bevestigd dat de productie van rT_3 voornamelijk afhangt van de hoeveelheid T_4 die door de schildklierrest wordt geproduceerd.

In het tweede gedeelte van hoofdstuk 8 wordt ingegaan op de waarde van de schildklierscan voor schatting van het schildkliergewicht.

Geconcludeerd wordt dat het oppervlak van de schildklier bij de 3 schildklierziekten, verkregen door planimetrie op de schildklierscan te verrichten, een betrouwbare indruk kan geven over het schildkliergewicht.

Bij de patiënten met de ziekte van Graves zien we dat onder invloed van een tijdelijke verhoging van het serum TSH, de grootte van de schildklierrest toeneemt. Deze toename van de schildklierrest gaat gepaard met een toename in de T_4 -productie. Deze onderlinge samenhang tussen TSH, schildklierrestgrootte en T_4 is bij de twee andere schildklierpatiëntengroepen minder duidelijk.

In *hoofdstuk 9* worden de resultaten van het onderzoek weergegeven waarbij de functie van de schildklierrest, één jaar na strumectomie, wordt beoordeeld. Hierbij wordt bepaald hoe groot de invloed is van de grootte van de schildklierrest bij operatie, voor de functie van de schildklierrest, één jaar na de strumectomie.

Net als in andere soortgelijke onderzoeken is ook in ons onderzoek gebleken, dat de Δ -TSH-waarden vaker afwijken van de normaal waarde dan de basale TSH-waarden. Gesteund door deze bevinding wordt geargumenteed waarom de Δ -TSH-waarde gehanteerd wordt als de gevoeligste parameter voor de functie van de schildklierrest.

Tenslotte wordt een voorstel gedaan over het al- of niet substituëren van patiënten die een verhoogd serum TSH-gehalte hebben. De resultaten van dit deel van het onderzoek kunnen als volgt worden samengevat:

- van de 67 patiënten die een strumectomie hebben ondergaan zijn er 27 die één jaar na de ingreep mogelijk een hypothyreoïdie hebben. Geen van deze patiënten had een manifeste klinische hypothyreoïdie. Er waren 7 patiënten met een mogelijke hyperthyreoïdie, waarvan er 2 lichte klinische verschijnselen hadden.
- bij patiënten met een toxisch struma heeft het schildklierrestgewicht bij operatie,

invloed op de schildklierrestfunctie 1 jaar na strumectomie. Over de hoeveelheid schildklierweefsel dat achtergelaten moet worden na een strumectomie, om een euthyreoidie te verkrijgen of te handhaven, wordt gediscussieerd. Tot uiting komt hierin dat er geen vaste richtlijnen zijn te geven. In ons onderzoek is er een variatie van 6 tot 18 gram voor de toxische patiëntengroepen, terwijl dit in de literatuur tussen 6 en 10 gram ligt.

- het is onjuist om binnen 6 tot 12 maanden na strumectomie, patiënten, die geen klinisch manifeste hypothyreoïdie hebben, te gaan substitueren op grond van verhoogde TSH-waarden. In deze periode treedt namelijk vaak een spontaan herstel op.

In het tweede gedeelte van hoofdstuk 9 wordt beschreven dat bij patiënten met de ziekte van Graves een relatie wordt gevonden tussen enerzijds schildklierrest-functie en anderzijds schildklierantilichamen en histologische kenmerken van auto-immuniteit. In overéénstemming met de literatuur blijkt ook uit ons onderzoek dat er een positieve correlatie bestaat tussen het aantal histologische kenmerken van auto-immuniteit en de aanwezigheid van auto-antilichamen tegen schildklierweefsel. Bovendien blijkt dat bij aanwezigheid van auto-antilichamen tegen schildklierweefsel en bij aanwezigheid van histologische kenmerken van auto-immuniteit er een positieve relatie bestaat met het serum T_4 .

Dit is in schijnbare tegenspraak met enkele literatuurgegevens, maar kan verklaard worden doordat één jaar na strumectomie het effect van de stimulerende antilichamen nog overheerst over het effect van de destructieve antilichamen.

In *hoofdstuk 10* worden de resultaten gemeld van chirurgische complicaties. Bij 67 patiënten waren 122 nn. recurrentes "at risk", 121 nervi werden geïdentificeerd. Een permanent zenuwletsel kwam éénmaal voor (0,8%), terwijl het passagère zenuwletsel 6 maal voorkwam (4,9%). Bij de patiënten die in dit onderzoek zijn beschreven kwam post-operatief nooit een hypocalcaemie voor, noch in de directe post-operatieve fase, noch in de nacontrole periode tot één jaar na strumectomie. Voorts bleek, dat ook stemveranderingen kunnen optreden na strumectomie, waarbij de n. recurrens niet gelaedeerd is. De gevolgen hiervan zowel op sociaal- als professioneel gebied kunnen aanzienlijk zijn (9%). Op grond hiervan wordt benadrukt om:

- de korte halsspieren niet routinematig te klieven.
- met omzichtigheid de bovenpool van de schildklierkwab vrij te leggen en aldus minder kans te hebben de n. laryngeus superior te kwetsen.

Wordt dan tenslotte getracht om de antwoorden, welke het in dit proefschrift beschreven onderzoek op de gestelde vragen heeft opgeleverd, in het kort samen te vatten, dan kan het volgende gesteld worden:

Na een strumectomie treden er zowel in de *vroege*- als in de *late fase* veranderingen op in de serum concentraties van de schildklierhormonen. In de *vroege fase* worden deze veroorzaakt door "stress", terwijl in de *late fase* de veranderingen een gevolg zijn van adaptatie van de schildklierrest.

De functie van de schildklierrest, 12 maanden na operatie, wordt gedeeltelijk bepaald

door de grootte van de schildklierrest, zoals deze bij operatie werd achtergelaten, maar ook door de toename in grootte van de schildklierrest, onder invloed van TSH. De functie van de schildklierrest bij patiënten met de ziekte van Graves, wordt mede bepaald door de aanwezigheid van histologische- en serologische kenmerken van autoïmmuniteit.

Van de 67 patiënten die een strumectomie hebben ondergaan zijn er 27, die uitsluitend op grond van een verhoogde Δ -TSH-waarde, een hypothyreoïdie hadden; geen enkele patient had echter een klinisch manifeste hypothyreoïdie. Zeven patiënten hadden uitsluitend op grond van een verlaagde Δ -TSH-waarde een recidief hyperthyreoïdie. In deze groep waren er 2 patiënten met klinische verschijnselen.

Bij de 67 patiënten, die een strumectomie ondergingen, waren er 122 nn. recurrentes "at risk". Er was één permanent n. recurrens letsel (0.8%) en 6 passagère letsels (4.9%). Nimmer kwam een post-operatieve hypocalcaëmie voor.

Stemveranderingen, niet als gevolg van een nervus recurrens letsel, werd bij 33% van de patiënten waargenomen, waarvan 9% permanent bleek te zijn.

SUMMARY

This thesis is discussing the results of surgical treatment of Graves' disease, of toxic multinodular goitre and of nontoxic multinodular goitre.

Four different questions are formulated:

1. Are changes in serum concentration of thyroid hormones, in patients operated for these thyroid diseases, in the *early* postoperative period (0 - 8 days p.o.) the result of thyroidectomy or/and of postoperative stress?

2. Are the changes in serum concentration of thyroid hormones in these patients in the *late* postoperative period (8 - 370 days p.o.) the result of hormone conversion (production of T_3 and rT_3 from T_4 outside the thyroid) or/and of adaptation of the thyroid remnant?

3. The third question concerns the influence of the size of the thyroid remnant, which is left after operation, on the development of hypothyroidism. In the mean time the function of the thyroid remnant was studied in relation to circulating auto-antibodies or histological markings of autoimmunity in patients with Graves' disease.

4. The fourth question concerns surgical complications: injury of the recurrent nerves, postoperative hypocalcemia and changes of the voice not being caused by damage to the recurrent nerves.

This thesis answers the 4 questions as follows.

In the early as well as in the late period after thyroidectomy changes are seen in serum concentrations of thyroid hormones.

In the *early* period the cause is stress.

In the *late* period the changes seemed to be caused by adaptation of the thyroid remnant.

The function of the thyroid remnant, 12 months after operation, is partly determined by the size of the thyroid remnant directly after operation, partly by the growth of this remnant under stimulation of TSH.

The influence of autoimmune mechanisms on the thyroid of patients with Graves' disease is proved by histological and immunological markings of autoimmunity.

Of the 67 patients, who were operated on, 27 had high levels of TSH as the only indication of hypothyroidism, where as none of these had clinical signs of hypothyroidism.

Seven patients had low levels of TSH as indication of recurrent hyperthyroidism, where as only 2 of these had clinical signs.

In the group of 67 patients, 122 recurrent nerves ran the risk of being injured. There was 1 permanent injury of a recurrent nerve (0,8%). Six injuries of the recurrent nerves were transient (4,9%).

Changes of the voice, not caused by damage to the recurrent nerves, were seen in 33% of all patients, 9% were permanent.

LITERATUURLIJST

- ABOUL-KHAIR, S.A., CROOKS, J., TURNBULL, A.C. e.a. (1964): The physiological changes in thyroid function in pregnancy. *Clin. Science* 27 : 195.
- ABRAMS, G.M. en LARSEN, P.R. (1973): Triiodothyronine and thyroxine in the serum and thyroid glands of iodine-deficient rats. *Clin. Invest.* 52 : 2522.
- ANSON, B.J. en MC VAY, Ch.B. (1971): *Surgical anatomy*. London, 5th edition. W.B. Saunders Company.
- AOKI, V.S., WILSON, W.R. en THEILEN, E.O. (1972): Studies of the reputed augmentation of the cardiovascular effects of catecholamines in patients with spontaneous hyperthyroidism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 181 : 362.
- ASTWOOD, E.B. (1943): Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. *JAMA* 122 : 78.
- ASTWOOD, E.B., CASSIDY, C.E. en AURBACH, G.D. (1960): Treatment of goitre and thyroid nodules with thyroid. *JAMA* 174 : 459.
- BABLIK, L., KEMIGER, K. en VECSEI, W. (1973): Verlaufsbeobachtung von Recurrensparesen nach Struma resection. *Chirurg* 44 : 57.
- BARTELS, E.D. (1941): Heredity in Graves' disease. Copenhagen, Munksgaard.
- BARTROP, R.W., LUCKHORST, E., LAZARUS, L. e.a. (1977): Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1 : 834.
- BASTOMSKY, C.H. (1974): Thyroid iodide transport, in Greep R.O. en Astwood E.B. (eds): *Handbook of Physiology*, vol. III, Endocrinology. Washington DC, Am. Phys. Soc. pp. 81.
- BAUMANN, E. (1895): Über das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper. *Z. Physiol. Chem.* 21 : 319.
- BAXTER, J.D. en BONDY, P.K. (1966): Hypercalcemia of thyrotoxicosis. *Ann. Intern. Med.* 65 : 429.
- BEAHR, O.H. (1978): Invited commentary. *World J. Surg.* 2 : 326.
- BEAHR, O.H. (1979): In: Delayed hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease is prevented by parathyroid autotransplantation. *Ann. Surg.* 190 : 51B.
- BELCHETZ, P.E., GREDLEY, G., BIRD, D. e.a. (1978): Regulation of thyrotrophin secretion by negative feed-back of triiodothyronine. *J. Endocrinology* 76 : 439.
- BELLABARBA, D., BERNARD, B. en LANGLOIS, M. (1972): Pattern of serum thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin after treatment of thyrotoxicosis. *Clin. Endocr.* 1 : 345.
- BERNAL, J. en REFETTOFF, S. (1977): The action of thyroid hormone. *Clin. Endocr.* 6 : 227.
- BESSES, G.S., BURROW, G.N., SPAULDING, S.W. e.a. (1975): Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin response to TRH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41 : 985.
- BLACK, J.M. (1972): Surgery for Graves' disease. *Mayo Clin. Proc.* 47 : 966.
- BLICHERT-TOFT, M., JØRGENSEN, S.J., HANSEN, B.J. e.a. (1977): Long term observation of thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis. *Acta Chir. Scand.* 143 : 211.
- BLOMSTEDT, B. (1959): An operative goitre series, composition and complications, particularly recurrent nerve paralysis. *Acta Chir. Scand.* 117 : 97.
- BOYDEN, S.V. (1951): The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera. *J. Exp. Med.* 93 : 107.
- BRANDT, M.R., KEHLET, H., SKOVSTED, L. e.a. (1976): Rapid decrease in plasma-triiodothyronine during surgery and epidural analgesia, independent of afferent neurogenic stimuli and cortisol. *Lancet* 2 : 1333.

- BRAY, G.A. (1966): Studies on the sensitivity to catecholamines after thyroidectomy *Endocrinology* 79: 554.
- BRONSKY, D., KIAMKO, R.T. en WALDSTEIN, S.S. (1968): Posttherapeutic myxedema. Relative occurrence after treatment of hyperthyroidism by radioactive iodine (^{131}I) or subtotal thyroidectomy. *Arch. Int. Med.* 121 : 113.
- BROWN, M.R. en HEDGE, G.A. (1974): In vivo effects of prostaglandins on TRH-induced TSH secretion. *Endocrinology* 95 : 1392.
- BROWN, R.S., JACKSON, I.M.P., POHL, S.L. e.a. (1978): Do thyroid stimulating immunoglobulins cause non-toxic and toxic multinodular goitre? *Lancet* 1 : 904.
- BROWNLIE, B.E.W., JENSEN, C.A., TURNER, J.G. e.a. (1977): The pituitary-thyroid axis following surgery for thyrotoxicosis: thyrotrophin-releasing hormone tests in diffuse thyroid hyperplasia and toxic uninodular goitre. *Clin. Endocr.* 7 : 159.
- BRUINING, H.A. (1971): Surgical treatment of hyperparathyroidism. Academisch proefschrift (Rotterdam).
- BULLOCK, J.L., HARRIS, R.E. en YOUNG, R. (1975): Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy with propranolol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121 : 242.
- BURGI, H., WIMPFHEIMER, C., BURGER, A. e.a. (1976): Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiographic contrast agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43 : 1203.
- BURKE, G. (1969): The cell membrane: a common site of action of thyrotrophin (TSH) and long acting thyroid stimulator (LATS). *Metabolism* 18 : 720.
- BURR, W.A., BLACK, E.G., GRIFFITHS, R.S. e.a. (1975): Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet* 2 : 1277.
- BURROW, G.N., MAY, P.B., SPAULDING, S.W. e.a. (1977): TRH and dopamine interactions affecting pituitary hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45 : 65.
- CAVALIERI, R.R. en RAPOPORT, B. (1977): Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Ann. Rev. Med.* 28 : 57.
- CHAMBERS, W.F. en SOBEL, R. (1971): Effect of thyroxine agar tube application to the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 7 : 37.
- CHOPRA, I.J., FISHER, D.A., SOLOMON, D.H. e.a. (1973): Thyroxine and triiodothyronine in the human thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 : 311.
- CHOPRA, I.J. (1974): A radioimmunoassay for measurement of 3, 3', 5' triiodothyronine (reverse T_3). *J. Clin. Invest.* 54 : 583.
- CHOPRA, I.J. en SMITH, S.R. (1975): Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-calorie malnutrition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40 : 221.
- CHOPRA, I.J., CHOPRA, U., SMITH, S.R. e.a. (1975): Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3', 5' triiodothyronine (reverse T_3) and 3, 3', 5' triiodothyronine (T_3) in systemic illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41 : 1043.
- CHOPRA, I.J., SOLOMON, D.H., CHOPRA, U. e.a. (1979): Pathways of metabolism of thyroid hormones. *Rec. Progr. Horm. Res.* 34 : 521.
- CLARK, F. en HORN, D.B. (1965): Assessment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and resin uptake of ^{131}I -triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25 : 39.
- COLE, W.H., MAJARAKIS, J.D. en SLAUGHTER, D.P. (1949): Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goitre. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 9 : 1007.
- CONWAY, M.J., SEIBEL, J.A. en EATON, R. Ph. (1974): Thyrotoxicosis and periodic paralysis: Improvement with beta-blockade. *Ann. Intern. Med.* 81 : 332.
- DAMSTE, P.H. (1980): In: Vroege complicaties van de operatieve behandeling van benigne schildklier-afwijkingen. *Ned. T. Geneesk.* 124 : 27.
- DAVIS, P.J., HANDWERGER, B.S., en GREGERMAN, R.I. (1972): Thyroid hormone binding by human serum pre-albumin (TBPA) *J. Clin. Invest.* 51 : 515.
- DEGROOT, W.J. en LEONARD, J.J. (1970): Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am. Heart. J.* 79 : 265.

- DE MEESTER-MIRKINE, N. en ERMANS, A.M. (1967): In: "Thyrotoxicosis". Irvine, W.J. en Livingstone, S. (eds), Edinburgh.
- DOCTER, R., HENNEMANN, G. en BERNARD, H. (1972): A radioimmunoassay for measurement of T_3 in serum. *Israel J. Med. Science* 8 : 1870.
- DOLMAN, A., DOCTER, R. en HENNEMANN, G. (1974): Diagnostiek van de schildklierfunctie. *Ned. T. Geneesk.* 118 : 113.
- DONIACH, D., HUDSON, R.V. en ROITT, I.M. (1960): Human auto-immune thyroiditis: clinical studies. *Brit. Med. J.* 1 : 365.
- DOORENBOS, H. (1976): Schildklierfunctie diagnostiek. *Ned. T. Geneesk.* 120 : 1605.
- DUMLAO, J.S. (1974): Thyroid storm. *Postgrad. Med.* 56 : 57.
- EDIS, A.J. (1979): Prevention and management of complications associated with thyroid and parathyroid surgery. *Surg. Clin. North Am.* 59 : 83.
- EMRICH, D. en BAHRE, M. (1978): Autonomy in euthyroid goitre: maladaptation to iodine deficiency. *Clin. Endocr.* 8 : 257.
- ENGLER, D., DONALDSON, E.B. en STOCKIGT, J.R. (1978): Effect of surgical stress on serum thyroid hormones in hyperthyroidism. *Aust. N.Z. J. Med.* 8 : 131.
- ESSELSTIJN, C.B. Jr. en CRILE, G. Jr. (1978): Needle aspiration and needle biopsy of the thyroid. *World J. Surg.* 2 : 321.
- EVERED, D.L., ORMSTON, B.J., SMITH, P.A. e.a. (1973): Grades of hypothyroidism. *Brit. Med. J.* 2 : 657.
- EVERED, D., YOUNG, E.T., TUNBRIDGE, W.M.G. e.a. (1975): Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. *Brit. Med. J.* 1 : 25.
- FAURE, N., DUSSAULT, J.H., NADEAU, A. e.a. (1977): Effect of somatostatin on thyrotropin, prolactin, growth hormone and insuline responses to thyrotropin releasing hormone and arginine in healthy, hypothyroid and acromegalic subjects. *Can. Med. Ass. Journ.* 117 : 478.
- FISCHER, H.R.A. (1979): De TRH-test tijdens de behandeling van schildklierziekten. Academisch proefschrift (Rotterdam).
- FISHER, J.N. en BALL, E.G. (1967): Studies on the metabolism of adipose tissue. The effect of thyroid status upon oxygen consumption and lipolysis. *Biochemistry* 6 : 637.
- FOSTER, G.V., JOPLIN, G.F., McINTYRE, I. e.a. (1966): Effect of thyrocalcitonin in man. *Lancet*: 1 : 107.
- FOSTER, R.S. (1978): Morbidity and mortality after thyroidectomy. *SGO* 146 : 423.
- FRIEDMAN, J.M. en FIALKOW, Ph.J. (1978): The genetics of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 7 : 47.
- GALTON, V.A. en INGBAR, S.H. (1965): Effects of vitamin deficiency on the in vitro and in vivo deiodination of thyroxine in the rat. *Endocrinology* 77 : 169.
- GALVAN, G., POHL, G.B. en SKERBISCH, I. (1976): Die Feinnadelpunktion "kalter" Strumaknoten bei 455 Patienten eines Strumaendemie gebiets. *Schweiz. Med. Wschr.* 106 : 1247.
- GANN, D.S. en PAONE, J.F. (1979): Delayed hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease is prevented by parathyroid autotransplantation. *Ann. Surg.* 190 : 508.
- GARCIA, N.D., ESCOBAR DEL REY, F. en MORREALE DE ESCOBAR, G. (1976): Thyrotropin in releasing hormone and thyroid hormone interactions on thyrotropin secretion in the rat: lack of inhibiting doses of triiodothyronine in the hypothyroid rat. *Endocrinology* 98 : 203.
- GARDNER, D.F., KAPLAN, M.M., STANLEY, C.A. e.a. (1979): Effect of triiodothyronine replacement of the metabolic and pituitary responses to starvation. *New Eng. J. Med.* 300 : 579.
- GAVIN, L.A., HAMMOND, M.E., CASTLE, J.N. e.a. (1978): 3, 3' Diiodothyronine production, a major pathway of peripheral iodothyronine metabolism in man. *J. Clin. Invest.* 61 : 1276.
- GEMSENJAGER, E. (1976): Untersuchungen der Schilddrüsen funktion mittels TRH-test bei blander Struma vor und nach Strumektomie. *Schweiz. Med. Wschr.* 106 : 1084.

- GILLQUIST, J. LUNDSTROM, B. en KÅGEDAL, B. (1977): Funktion of the thyroid gland after sub-total resection for hyperthyroidism in relation to remnant size. *Acta. Chir. Scand.* 143 : 95.
- GILLQUIST, J., LUNDSTROM, B., LARSSON, L. e.a. (1979): Pre-operative estimation of the size of the thyroid remnant. *Acta. Chir. Scand.* 145 : 459.
- GIMLETTE, T.M.D. (1960): Pretibial mixoedema. *Brit. Med. J.* 2 : 348.
- GLEYS, E. (1891): Sur les fonctions du corps thyroïde. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 43 : 841.
- GRANBERG, P. (1978): Invited commentary. *World J. Surg.* 2 : 327.
- GRAVES, R.J. (1835): Clinical lectures. *Lond. Med. Surg. J. (Part II)* 7 : 516.
- GREER, M.A. (1972): Factors regulating triiodothyroxine (T_3) and thyroxine (T_4) in blood. *Mayo Clin. Proc.* 47 : 944.
- GRIFFITHS, N.J., MURLEY, R.S., GULIN, R. e.a. (1974): Thyroid function following partial thyroidectomy. *Brit. J. Surg.* 61 : 626.
- GROB, D. (1963): Myopathies and their relation to thyroid disease. *NY. J. Med.* 63 : 218.
- GROSS, J. and PITT-RIVERS, R. (1954): Triiodothyronine in relation to thyroid physiology. *Rec. Progr. Horm. Res.* 10 : 109.
- HAGENFELDT, I., MELANDER, A., THORELL, J. e.a. (1979): Active and inactive thyroid hormone levels in elective and acute surgery. *Acta Chir. Scand.* 145 : 77.
- HALL, R., SCHALLY, A.V., EVERED, D. e.a. (1973): Action of growth-hormone-inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet* 2 : 581.
- HAMILTON, R.R. (1953): Effect of PAS on the thyroid gland. *Brit. Med. J.* 1 : 29.
- HARGREAVES, A.W. en GARNER, A. (1968): The significance of lymphocytic infiltration of the thyroid gland in thyrotoxicosis. *Brit. J. Surg.* 55 : 543.
- HARINGTON, C.R. en BARGER, G. (1927): Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem. J.* 21 : 169.
- HEDLEY, A.J., FLEMING, C.J., CHESTER, M.I. e.a. (1970): Surgical treatment of thyrotoxicosis. *Brit. Med. J.* 1 : 519.
- HEIMANN, P. (1978): Should hyperthyroidism be treated by surgery? *World J. Surg.* 2 : 281.
- HENDERSON, J.W. (1958): Optic Neuropathy and exophthalmic goitre (Graves' disease). *Arch. Ophthalm.* 59 : 471.
- HENNEMANN, G. (1970): Een vergelijking van de resultaten van behandeling van de verschillende vormen van de hyperthyreoïdie met resp. antithyreotica, operatie en ^{131}J . *Ned. T. Geneeskunde* 114 : 1013.
- HENNEMANN, G., DOCTER, R. en DOLMAN, A. (1971): Relationship between total thyroxine and absolute free thyroxine and the influence of absolute free thyroxine on thyroxine disposal in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33 : 63.
- HENNEMANN, G. (1972): T_3 (Triiodothyronine) and " T_3 Toxicosis". *Fol. Med. Neerl.* 15 : 141.
- HENNEMANN, G., VAN WELSUM, M., BERNARD, B. e.a. (1975): Serum thyrotrophin concentration: an unreliable test for prediction of early hypothyroidism after thyroidectomy. *Brit. Med. J.* 4 : 129.
- HENNEMANN, G. en VISSER, T.J. (1979): The pathophysiology of peripheral thyroxine conversion. *Neth. J. Med.* 22 : 179.
- HENNEMANN, G. (1979): Non-Toxic Goitre. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 8 : 167.
- HERTZ, S. en ROBERTS, A. (1942): Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J. Clin. Invest.* 21 : 624.
- HIMSWORTH, R.L. en FRASER, P.M. (1973): Grades of hypothyroidism. *Brit. Med. J.* 3 : 295.
- HOCH, F.L. (1974): Metabolic effects of thyroid hormones, in Greep, R.O. en Astwood, E.B. (eds): *Handbook of Physiology*, vol III, Endocrinology. Washington DC, Am. Phys. Soc. pp 391.
- HODGSON, S.F. en WAHNER, H.W. (1972): Hereditary increased thyroxine-binding-globulin capacity. *Mayo Clin. Proc.* 47 : 720.

- HOLT, G.R., McMURRAY, G.T. en JOSEPH, D.J. (1977): Recurrent laryngeal nerve injury following thyroid operations. *SGO* 144 : 567.
- HOTELLING, D.R. en SHERWOOD, L.M. (1971): The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33 : 783.
- HOWEL-EVANS, A.W., WOODROW, J.C., McDOUGALL, C.D.M. e.a. (1967): Antibodies in families of thyrotoxic patients. *Lancet* 1 : 636.
- HUFNER, M. en HESCH, R.D. (1973): A comparison of different compounds for TBG-blocking used in radioimmunoassay for triiodothyronine. *Clin. Chim. Acta* 44 : 101.
- HUMPHREYS, J. (1972): A hazard of thyroidectomy. *Proc. R. Soc. Med.* 65 : 169.
- INGBAR, S.H. (1972): Autoregulation of the thyroid: response to iodide excess and depletion. *Mayo Clin. Proc.* 47 : 814.
- INGBAR, S.H. en BRAVERMAN, L.E. (1975): Active form of the thyroid hormone. *Ann. Rev. Med.* 26 : 443.
- INGBAR, S.H. (1978): Effects of iodine: autoregulation of the thyroid. In: *The Thyroid*, Werner S.C. en Ingbar S.H. (eds). New York, Harper en Row, p. 206.
- IRVINE, W.J., MCGREGOR, A.G. en STUART, A.E. (1962): Prognostic significance of thyroid antibodies in the management of thyrotoxicosis.
- ISMAIL-BEIGI, F. en EDELMAN, I.S. (1970): Mechanism of thyroid calorigenesis role of active sodium transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 67 : 1071.
- ISMAIL-BEIGI, F., DIETZ, T. en EDELMAN, I.S. (1976): Thyroid thermogenesis: Minimal contribution of energy requirement for protein synthesis. *Molec. Cell. Endocrinol.* 5 : 19.
- JACKSON, I., GAGEL, R., PAPAPETROU, P.D. e.a. (1974): Pituitary, hypothalamic and urinary thyrotropin releasing hormone (TRH) concentration in altered thyroid status of rat and man. *Clin. Res.* 342A.
- JACKSON, M.D. en COBB, W.E. (1978): Why does anyone still use desiccated thyroid (USP). *Clin. J. Med.* 64 : 284.
- KAPLAN, M.M., SCHIMMEL, M. en UTIGER, R.D. (1977): Changes in serum 3, 3', 5' triiodothyronine (reverse T₃) concentrations with altered thyroid hormone secretion and metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45 : 447.
- KARDON, F., MARCUS, R.J., WINOKUR, A. e.a. (1977): Thyrotropin-releasing hormone content of rat brain and hypothalamus: results of endocrine and pharmacologic treatments. *Endocrinology* 100 : 1604.
- KASTELEIN, G.W. (1977): Chirurgische behandeling van het benigne struma. *Academisch Proefschrift* (Leiden).
- KEHLET, H., KLAUBER, P.V. en WEEKE, J. (1979): Thyrotropin, free and total triiodothyronine and thyroxine in serum during surgery. *Clin. Endocr.* 10 : 131.
- KELLY, F.C. en SNEDDEN, W.W. (1960): Prevalence and geographic distribution of endemic goitre. In: *Endemic Goitre*. pp. 27-234. Monograph Series No. 44. Geneva: World Health Organisation.
- KEMPSON, S., MARINETTI, G.V. en SHAW, A. (1978): Hormone action at the membrane level stimulation of dihydroalprenol binding to beta adrenergic receptors in isolated rat heart ventricle slices by triiodothyronine and thyroxine. *Biochem. Biophys. Acta* 540 : 320.
- KENDALL, E.C. (1915): The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiological activity. *Trans Assoc. Am. Physicians* 30 : 420.
- KENDALL TAYLOR, P. (1972): Hyperthyroidism. *Brit. Med. J.* 1 : 337.
- VAN KERSEN, F., SLUITER, W.J. en WIJNANDTS, P.N. (1972): The advantages of a specific thyroxine assay in combination with a triiodothyronine resin uptake test: The free thyroxine index. *Fol. Med. Neerl.* 15 : 177.
- KILPATRICK, R. en WILSON, G.M. (1963): The thyroid gland. Pitt-Rivers, R. en Trotter, W. (eds), Butterworth, London.
- KIRCHNER, J.A. (1975): Physiology of the larynx. In: *Otolaryngology*. Saunders. Philadelphia.

- KLEMENTSCHITSCH, P., SHEN, K.L. en KAPLAN, E.L. (1979): Re-emergence of thyroidectomy as treatment for Graves' disease. *Surg. Clin. North. Am.* 59 : 35.
- KLIJN, J.G.M., LAMBERTS, S.W.J., DE JONG, F.H. e.a. (1980): The importance of pituitary tumour size in patients with hyperprolactinaemia in relation to hormonal variables and extrasellar extension of tumour. *Clin. Endocr.* 12 : 341.
- KOCHER, T. (1883): Über Kropfsextirpation und ihre Folgen. *Arch. Klin. Chir.* 29 : 254.
- KOCHER, T. (1918): Quoted by A.C. Klebs. *U.S. Naval Med. Bull.* 12 : 59.
- KOHN, L.D., WINAND, R.J. en BATES, R.W. (1975): Relationship of thyrotropin to exophthalmus-producing substance: Formation of an exophthalmus-producing factor by pepsin digestion of mouse pituitary tumor and human thyrotropin preparations. *Endocrinology* 96 : 1329.
- KONISHI, J., HERMAN, M.M. en KRISS, J.P. (1974): Binding of thyroglobulin and thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex to extraocular muscle membrane. *Endocrinology* 95 : 434.
- KRENNING, E.P. en HENNEMANN, G. (1979): Pers. mededeling.
- KRISS, J.P., KONISHI, J. en HERMAN, M.M. (1975): Studies on the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy (with some related observations regarding therapy). *Rec. Progr. Horm. Res.* 31 : 533.
- KRULICH, L. (1979): Central neurotransmitters and the secretion of prolactine. GH, LH and TSH. *Ann. Rev. Physiol.* 41-603.
- KUHLBACK, B. (1957): Creatine and creatinine metabolism in thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Acta Med. Scand. (Suppl.)* 331 : 1.
- LAHEY, F.H. (1938): Routine dissection and demonstration in the recurrent laryngeal nerves in subtotal thyroidectomy. *SGO* 66 : 775.
- LAHEY, F.H. (1949): Technic of subtotal thyroidectomy. *Surg. Clin. North Am.* 29 : 641.
- DE LEAN, A. en LABRIE, F. (1977): Sensitizing effects of treatment with estrogens on TSH. Response to TRH in male rats. *Am. J. Phys.* 233 : 235.
- LEVEY, G.S. (1975): The heart and hyperthyroidism; use of beta-adrenergic blocking drugs. *Med. Clin. North Am.* 59 : 1193.
- LEVY, R.P., MARSHALL, J.S. en VELAYO, N.L. (1971): Radioimmunoassay of human thyroxine-binding globulin (TBG). *J. Clin. Endocr.* 32 : 372.
- LEWIS, M., YEO, P.P.B., GREER, E. e.a. (1977): Inhibition of thyrotrophin releasing hormone responsiveness by physiological concentrations of thyroid hormones in the cultured rat pituitary gland. *J. Endocrinology* 74 : 405.
- LOBO, L.C.G., ROSENTHAL, D. en FRIDMAN, J. (1965): Evaluation of autonomous thyroid nodules. In: Current topics in thyroid research. Cassano, C.E. en Andreoli, M. (eds). Proceedings of fifth international thyroid conference, Rome. New York, Academic Press. pp 892.
- LUNDSTROM, B., HED, J., JOHANSSON, K.E. e.a. (1977): Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism related to some morphological and immunological features. *Acta Chir. Scand.* 143 : 215.
- LUNDSTROM, B., GILLQUIST, J., KARLBERG, B. e.a. (1978): Thyroid function after subtotal resection for hyperthyroidism: a prospective study. *Eur. J. Clin. Invest.* 8 : 47.
- MALAMOS, B., MIRAS, K., KOSTAMIS, P. e.a. (1965): Epidemiologic and metabolic studies in the endemic goitre areas of Greece. In: Current topics in thyroid research. Cassano, C.E. en Andreoli, M. (eds). New York, Academic Press pp. 851.
- MALOOF, F., WANG, C.A. en VICKERY, A.L.Jr. (1975): Nontoxic Goitre-Diffuse or Nodular. *Med. Clin. North. Am.* 59 : 1221.
- MANDT, A. (1832): Der Kropf: Geschichte und Extirpation desselben. (*Rust's*) *Mag. Ges. Heilk.* 37 : 387.
- MARINE, D. (1924): Etiology and prevention of simple goitre. *Medicine* 3 : 453.
- MARTIN, L. en FISCHER, R.A. (1945): Hereditary and familial aspects of exophthalmic goitre and nodular goitre. *Quart. J. Med.* 14 : 207.

- McCARRISON, R. (1906): Observations on endemic goitre in the Chitral and Gilgit Valleys. *Lancet* 1 : 1110.
- McKENZIE, J.M., ZAKARYA, M. en BONNYNS, M. (1975): Graves' disease. *Med. Clin. North Am.* 59 : 1177.
- McKENZIE, J.M. en ZAKARYA, M. (1976): A reconsideration of a thyroid-stimulating immunoglobulin as the source of hyperthyroidism in Graves' disease. *J. Clin. Endocr. Metab.* 42 : 778.
- McLARTY, D.G., ALEXANDER, W.D., HARDEN, R.McG. e.a. (1969): Results of treatment of thyrotoxicosis after post-operative relapse. *Brit. Med. J.* 3 : 200.
- McLARTY, D.G., BROWNLIE, B.E.W., ALEXANDER, W.D. e.a. (1973): Remission of thyrotoxicosis during treatment with propranolol. *Brit. Med. J.* 2 : 332.
- McMICHAEL, A., SASAZUKI, T., PAYNE, R. e.a. (1975): An HL-A8 associated LD antigen in patients with Graves' disease. In: *Histocompatibility testing*. Munksgaard, Copenhagen. pp. 769.
- MEINHOLD, H., WENZEL, K.W. en SCHURNBRAND, P. (1975): Radioimmunoassay of 3, 3', 5' triiodothyronine (reverse T₃) in human serum and its application in different thyroid states. *Z. Klin. Chem. Biochem.* 571.
- MELANDER, A. (1978): Sympathetic nervous-adrenal medullary system.
- MICHIE, W., STOWERS, J.M., DUNCAN, T. e.a. (1971): Mechanism of hypocalcemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1 : 508.
- MICHIE, M., PEGG, C.A.S. en BEWSHER, P.D. (1972): Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Brit. Med. J.* 1 : 13.
- MICHIE, W., HAMER-KODGES, D.W., PEGG, C.A.S. e.a. (1974): Beta-blockade and partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet* 1 : 1009.
- MICHIE, W., STOWERS, J.M. en FRAZER, S.C. (1977): Postthyroidectomy hypocalcemia. *Lancet* 1 : 1051.
- MICHIE, W., SWANSON BECK, J. en Pollet, J.E. (1978): Prevention and management of hypothyroidism after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *World J. Surg.* 2 : 307.
- MICKULICZ, J. (1886): Beitrag zur Operation des Kropfes. *Wien. Med. Wschr.* 36 : 40.
- MILLER, J.M., HORN, R. en BLOCK, M.A. (1967): The autonomous functioning thyroid nodule in the evaluation of nodular goitre. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27 : 1264.
- MILLER, J.M. (1975): Plummer's disease. *Med. Clin. North Am.* 59 : 1203.
- MILLER, J.M. (1978): Hyperthyroidism from the thyroid follicle with autonomous function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 7 : 177.
- MOLNAR, G.D., WILBER, R.D., LEE, R.E. e.a. (1965): On the hyperfunctioning solitary thyroid nodule. *Mayo Clin. Proc.* 40 : 665.
- MONTGOMERY, D.A.D. (1975): Hyperthyroidism, result of treatment. An appraisal. *Ulster Med. J.* 44 : 73.
- MOUNTAIN, J.C., STEWART, G.R. en COLCOCK, B.P. (1971): The recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *SGO.* 133 : 978.
- MUNTING, J.D.K. (1969): Chirurgische behandeling van schildkliercarcinoom. *Academisch Proefschrift* (Leiden).
- MURLEY, R.S. en RIGG, B.M. (1968): Post-operative thyroid function and complications in relation to a measured thyroid remnant. *Brit. J. Surg.* 55 : 757.
- MURPHY, B.P. (1965): The determination of thyroxine by competitive protein-binding analysis employing an anion-exchange resin and radiothyroxine. *J. Lab. Clin. Med.* 66 : 161.
- MURRAY, G.R. (1891): Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Brit. Med. J.* 2 : 796.
- NIXON, D.W. en SAMOLS, E. (1970): Acral changes associated with thyroid diseases. *JAMA* 212 : 1175.
- NOFAL, M.M., BEIERWALTES, W.H. en PATNO, M.E. (1966): Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide ¹³¹I. *JAMA* 197 : 605.

- ODDIE, T.H., FISHER, D.A., McCONAHEY, W.M. e.a. (1970): Iodine intake in the United States: A reassessment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30 : 659.
- ODELL, W.D., WILBER, J.F. en PAUL, W.E. (1972): Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35 : 831.
- OLUSI, S.O., McFARLANE, H., ORRELL, D. e.a. (1976): Nutritional status and thyroid hormones. *Lancet* 2 : 144.
- OPPENHEIMER, J.H., SCHWARTZ, H.L. en SURKS, M.I. (1972): Propylthiouracil (PTU) inhibits the conversion of L-thyroxine (T_4) to L-triiodothyronine (T_3). *J. Clin. Invest.* 51 : 2493.
- PAINTER, N.S. (1960): The results of surgery in the treatment of toxic goitre. *Brit. J. Surg.* 48 : 291.
- PALOYAN, E., LAWRENCE, A.M. en POLOYAN, D. (1977): Successful autotransplantation of the parathyroids during total thyroidectomy for carcinoma. *SGO.* 145 : 364.
- PARRY, C.H. (1825): Collections from the Unpublished Papers of the Late Caleb Hilliel Parry, London, 2 : 111.
- PASCHKIS, K.E., RAHOFF, A.E. en CANTAROW, A. (1954): In: *Clin. Endocrinology*, Hoeber. New York.
- PASTAN, I. en LEVEY, G. (1972): In vitro effects of TSH on the thyroid: the role of the adenyl cyclase-cyclic 3', 5' AMP-system. In: *The thyroid and biogenic amines*. Rall and Kopin (eds.). North Holland Publishing Company p. 141.
- PIERCE, J.G. (1971): The subunits of pituitary thyrotropin. The relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 89 : 1331.
- PLUMMER, H.S. (1923): Results of administering of iodine for patients having exophthalmic goitre. *JAMA* 80 : 1955.
- PRESCOTT, R.W.G., YEO, P.P.B., WATSON, M.J. e.a. (1979): Total and free thyroid hormone concentrations after elective surgery. *J. Clin. Path.* 32 : 321.
- DE QUERVAIN, F. en CURTIS, G.M. (1930): Die kollaterale Blutversorgung der menschlichen Nebenschilddrüsen. *Bruns' Beitr. Klin. Chir.* 150 : 437.
- RAMSAY, I.D. (1966): Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet* 2 : 931.
- REICHLIN, S., MARTIN, J.B., MITNICK, M. e.a. (1972): The hypothalamus in pituitary-thyroid regulation. *Rec. Progr. Horm. Res.* 28 : 229.
- REICHLIN, S. (1975): Regulation of the hypophysiotropic secretions of the brain. *Arch. Int. Med.* 135 : 1350.
- RIDDELL, V. (1970): Thyroidectomy, prevention of bilateral recurrent nerve paralysis. *Brit. J. Surg.* 57:1.
- RIESCO, G., TAUROG, A., LARSEN, P.R. e.a. (1977): Acute and chronic responses to iodine deficiency in rats. *Endocrinology* 100 : 303.
- RILEY, K.C. (1972): Orbital pathology in Graves' disease. *Mayo Clin. Proc.* 47 : 975.
- ROOT, A.W., SNIJDER, P.J., REZVANI, I. e.a. (1973): Inhibition of thyrotropin-releasing hormone-mediated secretion of thyrotropin by human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 : 103.
- ROSEN, I.B. (1978): Invited commentary. *World J. Surg.* 2 : 328.
- RUTTEN, A.P.M., SIKKERK, P.J.H. en PEERENBOOM, P. (1970): Identificatie van de nervus recurrens tijdens schildklieroperaties. *Ned. T. Geneesk.* 114 : 227.
- SAIRAM, M.R. en LI CHOU, H. (1977): Human pituitary thyrotropin. The primary structure of the alfa and beta subunits. *Can. J. Biochem.* 55 : 755.
- SCANLON, M.F., WEIGHTMAN, D.R., SHALE, D.J. e.a. (1979): Dopamine is a physiological regulator of thyrotrophin (TSH) secretion in normal man. *Clin. Endocrinology* 10 : 7.
- SCHALLY, A.V., ARIMURA, A. en KASTIN, A.J. (1973): Hypothalamic regulatory hormones. *Science* 179 : 341.
- SCHIMMEL, M. en UTIGER, R.D. (1977): Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. *Ann. Int. Med.* 87 : 760.

- SCHLESINGER, S., MCGILLIVRAY, M.H. en MUNSCHAUER, R.W. (1973): Acceleration of growth and bone maturation in childhood thyrotoxicosis. *J. Pediat.* 83 : 233.
- SEDGWICK, C.E. (1974): Major problems in clinical surgery. *Surgery of the thyroid*. W.B. Saunders Company.
- SHARPLESS, G.R., PEARSONS, J. en PRATO, G.S. (1939): Production of goitre in rats with raw and with treated soya bean flower. *J. Nutr.* 17 : 545.
- SHLOSSBERG, A.H., JACOBSON, J.C. en IBBERTSON, H.K. (1979): Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Clin. Endocrinology* 10 : 17.
- SISSON, J.C. en VANDERBURG, J.A. (1972): Lymphocyte-retrobulbar fibroblast interaction: Mechanisms by which stimulation occurs and inhibition of stimulation. *Invest. Ophthalm.* 1 : 15.
- SLINGERLAND, D.W. en SULLIVAN, J.J. (1968): An antithyroid effect of thiamine. *Endocrinology* 82 : 895.
- SLUITER, W.J. (1979): Hypothalamus, pituitary and thyroid: the control system of thyroid hormone production. *Academisch Proefschrift (Groningen)*.
- SMELSER, G.K. (1962): Experimental studies on exophthalmus. *Trans Am. Ac. Ophthal. Otolaryng.* 66 : 20.
- SMEULERS, J., DOCTER, R., VISSER, T.J. e.a. (1976): De negatieve relatie van schildkliergewicht met T₃-suppressie en TSH-stimulatie na TRH-toediening bij het euthyreotisch multinodulaire struma. *Ned. T. Geneesk.* 120 : 2244.
- SMEULERS, J., DOCTER, R., VISSER, T.J. e.a. (1977): Response to thyrotrophin-releasing hormone and triiodothyronine suppressibility in euthyroid multinodular goitre. *Clin. Endocrinology* 7 : 389.
- SMITH, B.R. en HALL, R. (1974): Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet* 2 : 427.
- SNOW, M.H., DAVIES, T., REES SMITH, B. e.a. (1979): Thyroid stimulating antibodies and metastatic thyroid carcinoma. *Clin. Endocrinology* 10 : 413.
- SOLOMON, D.H., CHOPRA, I.J., CHOPRA, U. e.a. (1977): Identification of subgroups of euthyroid Graves' ophthalmopathy. *New Engl. J. Med.* 296 : 181.
- SOWERS, J.R., CARLSON, H.E., BRAUTBAR, N. e.a. (1977): Effect of dexamethasone on prolactin and TSH responses to TRH and metoclopramide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44 : 237.
- STERLING, K. en BRENNER, M.A. (1966): Free thyroxine in Human Serum: Simplified measurement with the aid of magnesium precipitation. *J. Clin. Invest.* 45 : 153.
- STUDER, H., HUNZIKER, H.R. en RUCHTI, C. (1978): Morphologic and functional substrate of thyrotoxicosis. *Am. J. Med.* 65 : 227.
- STOFFER, S.S., JIANG, N.S., GORMAN, C.A. e.a. (1973): Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 : 587.
- TADEKA, Y. en KRISS, J.P. (1977): Radiometric measurement of thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex in human serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44 : 46.
- TAYLOR, S. (1953): Evolution of nodular goitre. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13 : 1232.
- TAYLOR, S. (1954): Calcium as goitrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 14 : 1411.
- TAYLOR, S. (1978): In: *The Thyroid*. Werner S.C. en INGBAR S.H. (eds.) Harper en Row, New York pp. 505.
- THODLEIFSSON, B. (1975): A study of Graves' disease. *Acta Med. Scand.* 198 : 309.
- THORSBY, E., SEGAARD, E., SOLEM, J.H. e.a. (1975): The frequency of major histocompatibility antigens (SD and LD) in thyrotoxicosis. *Tissue Antigens* 6 : 54.
- THYS, L.G. (1971): Diagnostic ultrasound in clinical thyroid investigation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32 : 709.
- TOFT, A.D., IRVINE, W.J., HUNTER, W.M. e.a. (1975): TSH and thyroid hormone levels after ¹³¹I therapy for thyrotoxicosis. In: *Thyroid Hormone Metabolism*. Harland en Orr (eds). London, Academic Press.

- TOFT, A.D., McINTOSH, D., CAMERON, E.H.D. e.a. (1976): Temporary hypothyroidism after surgical treatment of thyrotoxicosis. *Lancet* 2 : 817.
- TSUKUI, T., TAKASU, N., ONAYA, T. e.a. (1974): Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on plasma protein-thyroxine interaction. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146 : 494.
- ULLER, R.P., VANHERLE, A.J. en CHOPRA, I.J. (1973): Comparison of alterations in circulating thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in response to exogenous (bovine) and endogenous (human) thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37 : 741.
- VAGENAKIS, A.G., BURGER, A., PORTNAY, G.I. e.a. (1975): Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41 : 191.
- VALE, W., BURGUS, R. en GUILLEMIN, R. (1967): Competition between thyroxine and TRH at the pituitary level in the release of TSH. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 125 : 210.
- VEEN, H.F. en VAN VROONHOVEN, Th.J.M.V. (1979): Vroege complicaties van de operatieve behandeling van benigne schildklierafwijkingen. *Ned. T. Geneesk.* 123 : 2052.
- VERHOEVEN, R.P., VISSER, T.J., DOCTER, R. e.a. (1977): Plasma thyroxine, 3, 3', 5 triiodothyronine and 3, 3', 5'triiodothyronine during beta-adrenergic blockade in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44 : 1002.
- VERHOEVEN, R.P. (1978): Hypercirculatie bij hyperthyroïdie. Een klinische studie over de invloed van het beta-adrenergische systeem. *Academisch Proefschrift* (Rotterdam).
- VISSER, J.L. (1970): De betekenis van de achillespeesreflex voor de schildklierdiagnostiek. *Academisch Proefschrift* (Groningen).
- VISSER, T.J., VAN DER HOUT-GOEMAAT, N.L., DOCTER, R. e.a. (1975): Radio-immunoassay of thyroxine in unextracted serum. *Neth. J. Med.* 18 : 111.
- VISSER, T.J., DOCTER, R. en HENNEMANN, G. (1977): Radioimmunoassay of reverse triiodothyronine. *J. Endocrinology* 73 : 395.
- VISSER, T.J., LAMBERTS, S.W.J., WILSON, J.H.P. e.a. (1978): Serum thyroid hormone concentration during prolonged reduction of dietary intake. *Metabolism* 27 : 409.
- VISSER, T.J. (1978): A tentative review of recent in vitro observations of the enzymatic deiodination of iodothyronines and its possible physiological implications. *Molec. Cell. Endocr.* 10 : 241.
- VOLPE, R., FARID, N.R., VAN WESTORP, C. e.a. (1974): The pathogenesis of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Clin. Endocrinology* 3 : 239.
- VOLPE, R. (1977): The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function: with special emphasis on autoimmune thyroid disease. *Ann. Int. Med.* 87 : 86.
- VOLPE, R. (1978): The pathogenesis of Graves' disease: An overview. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 7 : 3.
- VON BASEDOW, C.A. (1840): Exophthalmus durch hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschr. Heilk.* 6 : 197.
- WADE, J.S.H. (1965): Three major complications of thyroidectomy. *Brit. J. Surg.* 52 : 727.
- WAGNER, P., HORN, K., ERHARDT, F. e.a. (1975): Preparation and radioimmunoassay of thyroxine binding globulin (TBG). *Acta Endocr. (Kbh) Suppl.* 199 : 306.
- WALTON, K.W., SCOTT, P.J., DYKES, P.W. e.a. (1965): The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. I. The relation between serum lipoproteins, carotenoids and vitamin A in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Clin. Science* 29 : 199.
- WANG, C.A., VICKERY, A.L. Jr. en MALOOF, F. (1976): Needle biopsy of the thyroid. *SGO.* 143 : 1.
- WEAVER, J.C., KAMM, M.L., DOBSON, R.L. e.a. (1960): Excretion of radioiodine in human milk. *JAMA* 173 : 872.
- WEINER, H. (1978): Emotional factors. In: *The Thyroid*. Werner S.C. en Ingbar S.H. (eds.) New York, Harper en Row. p. 627.
- WELLS, S.A., GUNNELLS, J.C., GUTMAN, R.A. e.a. (1977): The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man. *Surgery* 1 : 181.

- VAN WELSUM, M. (1974): Hypothyreoïdie na subtotale strumectomie. Academisch Proefschrift (Rotterdam).
- VAN WELSUM, M., FELTKAMP, T.E.W., DE VRIES, M.J. e.a. (1974): Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease: A search for an explanation. *Brit. Med. J.* 4 : 755.
- VAN WELSUM, M., DOCTER, R., VISSER, T.J. e.a. (1976): Hypothyreoïdie na subtotale strumectomie. *Ned. T. Geneesk.* 120 : 1597.
- WERNER, S.C. (1956): Response to triiodothyronine as index of persistence of disease in the thyroid remnant of patients in remission from hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.* 35 : 57.
- WERNER, S.C. (1969): Letters to the Editor. Classification of thyroid disease. Report of the Committee on nomenclature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29 : 860.
- WERNER, S.C. en INGBAR, S.H. (1978): In: *The Thyroid*. New York, Harper en Row.
- WHARTON, T. (1936): Cited by Rolleston, H.D. In: *The endocrine organs*. In *Health and Disease*. London, Oxford University Press.
- WHO (World Health Organisation) (1960): Endemic Goitre. Monogr. Series. Nr. 44 Geneva.
- WIERSENGA, W.M. en TOUBER, J.L. (1977): The influence of beta-adrenoreceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45 : 293.
- WIERSENGA, W.M., SCHELLEKENS, A.P.M. en TOUBER, J.L. (1978): De waarde van de bepaling van triiodothyronine in plasma voor de diagnostiek van hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie. *Ned. T. Geneesk.* 122 : 1349.
- WILBER, J. en SEIBEL, M.J. (1972): Thyrotropin releasing hormone (TRH) binding interactions with a specific pituitary membrane receptor. *Clin. Res.* 20 : 444.
- WILKIN, T.J., ISLES, T.E., PATERSON, C.R. e.a. (1977): Postthyroidectomy hypocalcemia: A feature of the operation or the thyroid disorder? *Lancet* 1 : 621.
- WILLIAMS, L.T. en LEFKOWITZ, R.J. (1977): Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *J. Biol. Chem.* 252 : 2787.
- WILSON, D.C. (1941): Fluorine in the aetiology of endemic goitre. *Lancet* 1 : 211.
- WOEBER, K.A., SOBEL, R.J., INGBAR, S.H. e.a. (1970): The peripheral metabolism of triiodothyronine in normal subjects and in patients with hyperthyroidism *J. Clin. Invest.* 49 : 643.
- WOLFF, J. en CHAIKOFF, I.L. (1948): Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J. Biol. Chem.* 174 : 555.
- YOUNG, H.B. en McLEOD, N. (1972): The fate and function of the thyroid remnant. *Brit. J. Surg.* 59 : 726.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd in 1944 geboren te Zaandam. In 1961 behaalde hij het diploma HBS-B aan de Rijks Hogere Burgerschool te Breda. Na één jaar ingeschreven geweest te zijn aan de Faculté des Lettres in Grenoble (Frankrijk) begon hij in 1962 met zijn medische studie aan de Rijks Universiteit te Leiden. In 1970 werd het artsexamen afgelegd. Na het vervullen van zijn militaire dienstplicht begon hij zijn opleiding tot chirurg in juli 1972 in het Academisch Ziekenhuis "Dijkzigt" te Rotterdam onder leiding van wijlen professor Dr. H. Muller en professor Dr. H. van Houten. In het kader van deze opleiding werkte hij van januari 1975 tot januari 1976 als Clinical en Research Fellow in het Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School te Boston (USA) onder leiding van Dr. R.A. Malt en Dr. R.C. Darling. Op 1 januari 1979 werd hij ingeschreven in het specialistenregister en was tot 1 februari 1980 werkzaam als hoofdgeneeskundige in het Academisch Ziekenhuis "Dijkzigt" te Rotterdam op de afdeling Heelkunde. Thans is hij als chirurg werkzaam in het Ikazia Ziekenhuis te Rotterdam, in samenwerking met Dr. A.P. Brinkhorst, Dr. J.J. van Goch en Dr. L.P. de Laive.

